

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-277340

(P2003-277340A)

(43)公開日 平成15年10月2日 (2003.10.2)

(51)Int.Cl'	識別記号	F I	テマコード(参考)
C 07 C 233/83		C 07 C 233/83	4 C 0 3 4
A 61 K 31/198		A 61 K 31/198	4 C 0 3 7
31/223		31/223	4 C 0 5 4
31/341		31/341	4 C 0 6 3
31/365		31/365	4 C 0 6 5

審査請求 未請求 請求項の数23 OL (全247頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2002-81956(P2002-81956)	(71)出願人 000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22)出願日	平成14年3月22日 (2002.3.22)	(72)発明者 石垣 剛 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内
		(72)発明者 谷口 晃司 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内
		(74)代理人 100091096 弁理士 平木 祐輔 (外2名)
		最終頁に続く

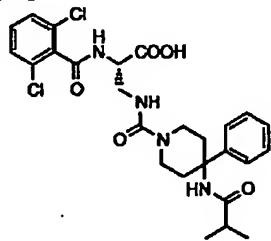
(54)【発明の名称】 接着分子阻害剤及び新規アミノ酸誘導体

(57)【要約】

【課題】 接着分子インテグリン α 4を介する細胞接着を阻害する物質を見いだすことにより、単球、リンパ球、好酸球などの白血球浸潤が原因となる炎症性疾患の予防及び治療を可能とすること。

【解決手段】 例えば、下記式(16)で示されるようなアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリン α 4阻害剤を提供した。

【化1】



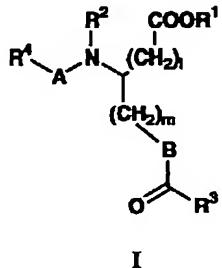
(16)

1

【特許請求の範囲】

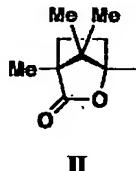
【請求項1】 式Iで表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリン α 4阻害剤。

【化1】



[式中、I及びmはそれぞれ独立に0～2の整数を表し、Aは、-C(O)-、-S(O)2-又は結合を表し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R1は、水素又はエステル残基を表し、R2は、水素又はC1～6直鎖アルキル基を表し、R3は、1) 置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC1～8アルキル基(置換基群Cは、ハロゲン、C1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0～2個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0～2個のハロゲンで置換されたベンジルオキシ基を表す)、2) Cy1、3) Cy2-C1～8アルキル基、4) -(CH2)jNR5R6、又は5) -(CH2)kNHC(O)R7を表し(j及びkは、それぞれ、0～4の整数を表す)、R4は、1) 置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、2) 置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC2～8アルケニル基、3) 置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC2～8アルキニル基、4) Cy3、5) Cy4-C1～8アルキル基、6) Cy4-C2～8アルケニル基、7) Cy4-C2～8アルキニル基、8) アダマンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式II、又は

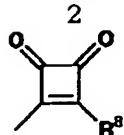
【化2】



11) 式III

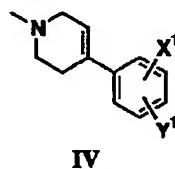
【化3】

2



- を表し、R5、R6はそれぞれ独立して、1) 水素、2) 置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1～8アルキル基、3) Cy5、又は
10 4) Cy5-C1～8アルキル基を表し、R7は、1) C1～8アルキル基、2) 置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) 置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、又は
20 5) 置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハロゲン、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、R8は、1) 水素、2) C1～8アルコキシ基、又は3) -NRaRb(Ra、Rbは、それぞれ独立して、水素あるいはC1～8アルキルを表す)を表し、Cy1
は、1) 1～5個のR9で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、2) 1～5個のR9で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1～5個のR9で置換されていてもよいフェニル基、4) 1～5個のR9で置換されていてもよいナフチル基、5) 1～5個のR9で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV

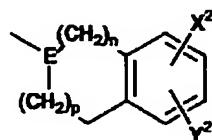
【化4】



40

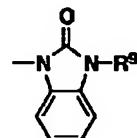
(式中、X1及びY1は、独立して、水素又は置換基群Dを表す) 7) 式V

【化5】



し、Eは、メチン基もしくは窒素原子を表し、X²及びY²は、それぞれX¹、Y¹の定義と同じ) 8) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン基を表し、C y²は、1) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR⁹ (ただし、=Oを除く) で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個のR⁹で置換されていてもよい、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基 (ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、3) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個のR⁹で置換されていてもよく、1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV (式中、X¹及びY¹は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)、7) 式V (式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、メチン基を表し、X²及びY²は、それぞれX¹、Y¹の定義と同じ)であり、C y⁴、C y⁵は、それぞれ独立に、1) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式V (式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、メチン基を表し、X²及びY²は、それぞれX¹、Y¹の定義と同じ)を表し、R⁹は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 1~8アルキル基、4) 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 2~8アルケニル基、5) 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 2~8アルキニル基、6) -OR^c、7) -SR^c、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)R^d、12) -C(OR)R^d、13) -C(O)NR^eR^f、14) -NR^eR^f、15) -NR^eC(O)R^d、16) -NR^eSO₂R^d、17) 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は23) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、24) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は25) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は26) 式VI

【化6】



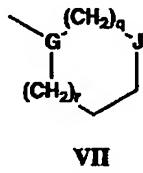
VI

を表し (置換基群Fは、置換基群D、C 1~8アルキルチオ基、C 1~8アルキルアミノ基、C 1~8アルキルアシル基、C 1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラゾリル基を表す)、R¹⁰は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 1~8アルキル基、4) 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 2~8アルケニル基、5) 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 2~8アルキニル基、6) -OR^c、7) -SR^c、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)R^d、12) -C(OR)R^d、13) -C(O)NR^eR^f、14) -NR^eR^f、15) -NR^eC(O)R^d、16) -NR^eSO₂R^d、17) 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、23) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、24) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は25) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は26) 式VIを表し、R^cは、1) 水素、2) C 1~8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、R^d、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、1) 水素、2) C 1~8アルキル基、3) C 3~8シクロアルキル基、4) C 3~8シクロアルキル基、5) 置換基群F

の少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、
6) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェネチル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R^qは、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。】

【請求項2】 式I中、R³が、1) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式IV(式中、X¹及びY¹は、請求項1と同じ定義)、6) 式V(式中、n、p、E、X²及びY²は、請求項1と同じ定義)、7) Cy²-C1~8アルキル基、8) -NR⁵R⁶、9) -(CH₂)_kNHC(O)R⁷、10) 1~5個のR⁹で置換されていてもよい式VII

【化7】



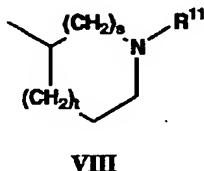
VII

(式中、q及びrは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Gは、メチン基又は窒素原子を表し、Jは、メチレン基、イミノ基もしくは酸素原子を表し、Gがメチン基のとき、Jはメチレン基ではない)で表され、上記において、k、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹及びCy²は、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項1記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項3】 式I中、R³が、1) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式IV(式中、X¹及びY¹は、請求項2と同じ定義)、6) 式V(式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、窒素原子を表し、X²及びY²

は、それぞれX¹、Y¹と同じ定義)、7) -NR⁵R⁶、8) -CH₂NHC(O)R⁷、9) 式VIII

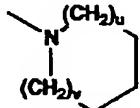
【化8】



VIII

(式中、s及びtはそれぞれ独立に0~2の整数を表し、R¹¹は、水素、C1~8アルキル、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、C(O)NR^eR^f、-SO₂R^dもしくは-SO₂NR^eR^fを表す(R^d、R^e及びR^fは請求項1と同じ定義))、10) 1~5個のR⁹で置換されていてもよい式IX

【化9】



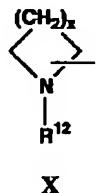
IX

(式中、u及びvはそれぞれ独立に0~2の整数を表す)で表され、上記において、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁹は、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項2記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項4】 式I中、Aが、-C(O)-又は-SO₂-であり、R⁴が、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、2) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、3) 1~5個のR¹⁰で置換されていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の单環性あるいは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、4) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、5) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、6) 1~5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の单環性あるいは二環性ヘテロアリール基、7) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル基、8) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいベンジル基、9) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェネチル基、10) アダマンチル基又は11) 式IIで表され、上記において、置換基群C、R⁹及びR¹⁰は、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項5】 式I中、Aが、-C(O)-又は-SO₂-であり、R⁴が、1) 1~5個のR⁹で置換されてい

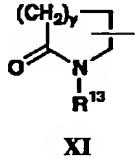
てもよいC3～8シクロアルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、5) 1～4個のR¹⁰(ただし、=Oを除く)で置換されていてもよい式X
【化10】



X

(式中、xは0～5の整数を表し、R¹²は、水素、C1～8アルキル基、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^f、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す(R^d、R^e及びR^fは、請求項1と同じ定義)、6) 1～4個のR¹⁰で置換されていてもよい式XI

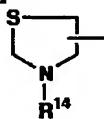
【化11】



XI

(式中、yは0～5の整数を表し、R¹³は、水素、C1～8アルキル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す)、8) 1～4個のR¹⁰で置換されていてもよい式XII

【化12】



XII

(式中、R¹⁴は、R¹²と同じ定義)で表され、上記において、R⁹、R¹⁰、置換基群D及び置換基群Fは、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項4記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項6】 前記式I中、Aが-C(O)-である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

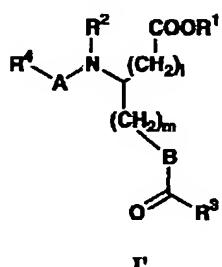
【請求項7】 前記式I中、Aが結合であり、R⁴が、式III(式中、R⁸は請求項1と同じ定義)である請求項50又は11)式III

1ないし3のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項8】 前記式I中、Bがイミノ基である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項9】 前記式I中、R¹が水素、C1～8アルキル基もしくはベンジル基である請求項1ないし8のいずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

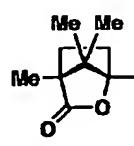
【請求項10】 式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。
【化13】



I'

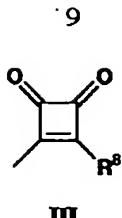
20 [式中、l及びmは、それぞれ独立に0～2の整数を表し、Aは、-C(O)-又は結合を表し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R¹は、水素又はエステル残基を表し、R²は、水素又はC1～6直鎖アルキル基を表し、R³は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1～8アルキル基(置換基群Cは、ハロゲン、C1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0～2個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0～2個のハロゲンで置換されたベンジルオキシ基を表す)、2) Cy¹、3) Cy²-C1～8アルキル基、4) -(CH₂)_jNR⁵R⁶、又は5) -(CH₂)_kNHC(O)R⁷を表し(j及びkは、それぞれ、0～4の整数を表す)、R⁴は1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1～8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2～8アルケニル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2～8アルキニル基、4) Cy⁶、5) Cy⁴-C1～8アルキル基、6) Cy⁴-C

30 2～8アルケニル基、7) Cy⁴-C2～8アルキニル基、8) アダマンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式II。
【化14】



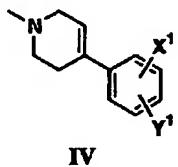
II

【化15】



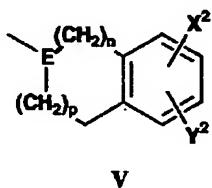
を表し、R⁵、R⁶はそれぞれ独立して、1) 水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC 1～8アルキル基、3) Cy⁵又は4) Cy⁶—C 1～8アルキル基を表し、R⁷は、1) C 1～8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハロゲン、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、R⁸は、1) 水素、2) C 1～8アルコキシ基又は3) —NR^aR^b(R^a、R^bは、それぞれ独立して、水素あるいはC 1～8アルキルを表す)を表し、Cy¹は、1) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいC 3～8シクロアルキル基、2) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、4) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、5) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV

【化16】



(式中、 X^1 及び Y^1 は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)。7) 式V

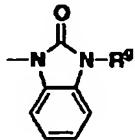
【化17】



11

くは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、22) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、23) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、24) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は25) 式VI

【化18】



VI

を表し（置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキルチオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキルアシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラゾリル基を表す）、R¹⁰は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、6) -OR^c、7) -SR^c、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)R^d、12) -C(O)OR^d、13) -C(O)NR^eR^f、14) -NR^eR^f、15) -NR^eC(O)R^d、16) -NR^eSO₂R^d、17) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、23) 式VIを表し、R^cは、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、R^d、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル基、5) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の

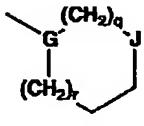
50

12

置換基で置換されたフェネチル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R^gは、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。】

- 10) 【請求項11】 式I'中、R³が、1) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式IV（式中、X¹及びY¹は、請求項10と同じ定義）、6) 式V（式中、n、p、E、X²及びY²は、請求項10と同じ定義）、7) Cy²-C1~8アルキル基、8) -NR⁵R⁶、9) -(CH₂)_kNHC(O)R⁷、10) 1~5個のR⁹で置換されていてもよい式VII

【化19】

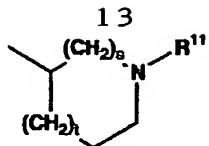


VII

- 30) (式中、q及びrは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Gは、メチル基又は窒素原子を表し、Jは、メチレン基、イミノ基もしくは酸素原子を表し、Gがメチル基のとき、Jはメチレン基ではない）で表され、上記において、k、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹及びCy²は、それぞれ請求項10と同じ定義である請求項10記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

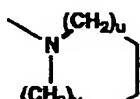
- 【請求項12】 式I'中、R³が、1) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式IV（式中、X¹及びY¹は、請求項2と同じ定義）、6) 式V（式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、窒素原子を表し、X²及びY²は、それぞれX¹、Y¹と同じ定義）、7) -NR⁵R⁶、8) -CH₂NHC(O)R⁷、9) 式VIII

【化20】



(式中、s及びtはそれぞれ独立に0～2の整数を表し、R¹¹は、水素、C1～8アルキル、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、C(O)NR^eR^f、-SO₂R^dもしくは-SO₂NR^eR^fを表す(R^d、R^e及びR^fは請求項10と同じ定義))、9) 1～5個のR^gで置換されていてもよい式IX

【化21】



(式中、u及びvはそれぞれ独立に0～2の整数を表す)で表され、上記において、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は、それぞれ請求項10と同じ定義である請求項11記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。【請求項13】式I'中、Aが、-C(O)-であり、R⁴が、1) 置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1～8アルキル基、2) 1～5個のR^gで置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、3) 1～5個のR¹⁰で置換されていてもよく、0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の單環性もしくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、4) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、5) 1～5個のR^gで置換されていてもよいベンジル基、6) 1～5個のR^gで置換されていてもよいフェニル基、7) アグマンチル基、8) 式IIで表され、上記において、置換基群C、R^g及びR¹⁰は、それぞれ請求項10と同じ定義である、請求項10ないし12のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

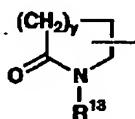
【請求項14】式I'中、Aが、-C(O)-であり、R⁴が、1) 1～5個のR^gで置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、2) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、3) 1～4個のR¹⁰(ただし、=Oを除く)で置換されていてもよい式X

【化22】

10

(式中、xは0～5の整数を表し、R¹²は、水素、C1～8アルキル基、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^f、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す(R^d、R^e、R^f及びR^gは、それぞれ請求項10と同じ定義)、4) 1～4個のR¹⁰で置換されていてもよい式XI

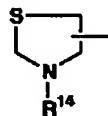
【化23】



20

(式中、yは0～5の整数を表し、R¹³は、水素、C1～8アルキル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す)、5) 1～4個のR¹⁰で置換されていてもよい式XII

【化24】



30

(式中、R¹⁴は、R¹²と同じ定義)で表され、上記において、R⁹、R¹⁰及び置換基群Fは、それぞれ請求項10と同じ定義である、請求項13記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項15】式I'中、Aが結合であり、R⁴が、式III(式中、R⁸は請求項10と同じ定義)である、請求項10ないし12のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】式I'中、Bがイミノ基である請求項10ないし15のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項17】式I'中、R¹が水素、C1～8アルキル基もしくはベンジル基である、請求項10ないし16のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

50 【請求項18】請求項10ないし17のいずれか1項

に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項19】 請求項10ないし17のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする接着分子インテグリン $\alpha 4$ 阻害剤。

【請求項20】 請求項10ないし17のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する炎症性疾患治療薬。

【請求項21】 炎症性疾患がアレルギー性疾患又は自己免疫疾患である請求項20記載の炎症性疾患治療薬。

【請求項22】 前記アレルギー性疾患が喘息、鼻炎又は皮膚炎である請求項21記載の炎症性疾患治療薬。

【請求項23】 前記自己免疫疾患が多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、関節炎又は腎炎である請求項21記載の炎症性疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規アミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩、及びこれを含んでなる接着分子インテグリン $\alpha 4$ 阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】接着分子は、細胞と細胞、及び細胞と細胞間基質の接着に関与し、細胞の移動や細胞の活性化などに関与している。接着分子には、インテグリンファミリーーやイムノグロブリンスーパーファミリーなど多数のファミリーが存在する。インテグリンファミリーは、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球などの白血球上に発現している接着分子であり、 α 鎖、 β 鎖が非共有結合したヘテロダイマー構造を有しており、 β 鎖の分子種によりいくつかのサブファミリーに分類される (Cell, 76, 301 (1994))。これまでに α 鎖が16種、 β 鎖が8種同定されており、これらの組み合わせからなる23種のインテグリンが同定されている。このうち、インテグリン $\alpha 4$ は、 $\beta 1$ あるいは $\beta 7$ と会合し、インテグリン $\alpha 4\beta 1$ 又はインテグリン $\alpha 4\beta 7$ の2つの複合体を形成して機能することが知られている。

【0003】このうち、インテグリン $\alpha 4\beta 1$ は、VLA-4 (very late antigen-4)、あるいはCD49d/CD29とも呼ばれ、リンパ球、単球、好酸球及びマスト細胞上に発現している (Ann. Rev. Immunol., 8, 365 (1990))。インテグリン $\alpha 4\beta 1$ のリガンドとしては、血管内皮細胞上に存在しているVCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) と細胞外マトリックスのフィロネクチンのタイプIII connective segmentのCS-1領域の2つが知られている (Immunol. Today, 14, 506 (1993); Cell, 60, 577 (1990))。白血球上のインテグリン $\alpha 4\beta 1$ は、これらのリガンドと相互作用し、細胞接着や血管外への遊走・浸潤、分化、増殖などの細胞機能に関与することが知られている (Springer Semin Immunopathol., 16, 379 (1995))。一方、インテグリン $\alpha 4\beta 7$ は、LPAM-1 (lym-

phocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule-1)ともよばれ、白血球とくにT細胞やB細胞などのリンパ球上に発現し、パイエル板など、主に腸管リンパ組織でのリンパ球の接着に関与している (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89, 1924 (1992))。インテグリン $\alpha 4\beta 7$ の特異的リガンドとしては、MAdCAM-1 (Mucosal Addressing Cell Adhesion Molecule-1) が知られている (Adv. Immunol., 72, 325 (1999))。MAdCAM-1は、腸間膜リンパ節内の高内皮小静脈や消化基底膜上に発現しているため、インテグリン $\alpha 4\beta 7$ とMAdCAM-1の相互作用はとりわけ腸粘膜への白血球の移動、浸潤に関与することが知られている (Am. J. Pathol., 151, 97 (1997))。加えてインテグリン $\alpha 4\beta 7$ は、インテグリン $\alpha 4\beta 1$ と同様、VCAM-1とファイプロネクチンのCS-1をリガンドとすることもまた知られている (J. Immunol., 151, 2471 (1993))。

【0004】インテグリン $\alpha 4$ とリガンドの相互作用が、炎症・免疫反応で重要な役割を果たしていることは、機能阻害活性をもつ抗インテグリン $\alpha 4$ モノクローナル抗体を用いた研究から示唆されている (Ciba Foundation Symposium, 189, 79 (1995))。その例としては、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Nature, 356, 63 (1992))、大腸炎 (J. Clin. Invest., 92, 372 (1993))、接触性過敏反応及び遅延型過敏反応 (J. Immunol., 150, 1172 (1993); Eur. J. Immunol., 23, 682 (1993))、関節炎 (J. Clin. Invest., 89, 1445 (1992))、移植片対宿主病 (J. Immunol., 153, 5810 (1994))、喘息 (J. Exp. Med., 180, 795 (1994))、腎炎 (J. Clin. Invest., 91, 577 (1993))、免疫複合体誘発肺組織傷害 (J. Immunol., 150, 2401 (1993))などの動物モデルを用いた検討が挙げられる。これらの例では、インテグリン $\alpha 4$ を阻害することが、炎症・免疫反応の予防、治療に有効であることが示されている。

【0005】CS-1領域のインテグリン $\alpha 4\beta 1$ に対する結合部位のアミノ酸配列は、ロイシン(Leu)-アスパラギン酸(Asp)-バリン(Val)のアミノ酸3残基(LDV)であることが報告されている (J. Cell. Biol., 124, 601 (1994))。CS-1ペプチドあるいはLDVの誘導体は、上述の抗体同様にインテグリン $\alpha 4$ とリガンドの結合を阻害し、喘息や関節炎モデルに対して有効であることが報告されている (J. Clin. Invest., 94, 655 (1994); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 9072 (1991))。またVCAM-1のインテグリン $\alpha 4$ に対する結合部位のアミノ酸配列は、ドメイン1とドメイン4に存在し、そのうちCDループ上のアミノ酸配列であるグルタミン(Gln)-イソロイシン(Ile)-アスパラギン酸(Asp)-セリン(Ser)-プロリン(Pro)が重要であることがVCAM-1のミューターションの結果から明らかにされている (J. Cell Biol., 125, 1395 (1994); J. Cell Biol., 124, 601 (1994); J. Cell Biol., 125, 215 (1994); J. Cell Science, 107, 2127 (1994))。また、J.H.WANGらにより、グルタミン-イソロイ

17

シン-アスパラギン酸-セリン-プロリンを基本ペプチドとし、インテグリン $\alpha 4\beta 1$ 接着阻害活性を有する環状ペプチドCys*GlnIleAspSerProCys* (Cys*は、ジスルフィド結合を示す)が報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 5714 (1995))。しかし、一般的にペプチドミメティックスは生体内で不安定であることが知られており、非ペプチド性の低分子インテグリン $\alpha 4$ 阻害化合物が望まれる。さらに、インテグリン $\alpha 4\beta 7$ のリガンドであるMadCAM-1のアミノ酸配列にはLDV類似配列が含まれておらず (J. Cell. Sci., 107, 2127 (1994))、インテグリン $\alpha 4\beta 1$ 阻害効果を示すLDVペプチド誘導体がインテグリン $\alpha 4\beta 7$ とリガンドの結合も阻害することが報告されている (J. Immunol., 158, 1710 (1997))。この事実は、インテグリン $\alpha 4\beta 1$ 又はインテグリン $\alpha 4\beta 7$ とリガンドの相互作用とともに阻害するペプチドもしくは低分子化合物がインテグリン $\alpha 4$ 阻害剤となり得ることを示唆している。

【0006】インテグリン $\alpha 4$ 阻害活性を示す低分子化合物については、複数の報告例がある。例えば、フェニルアラニン誘導体 (WO01/47868, WO01/68586, WO01/12183, WO01/54690, WO01/14328, 特開2001-89368)、チアゾリン誘導体 (特開2001-2665)、アゼビン誘導体 (WO01/55121)、イミダゾリジン誘導体 (特開平11-158157)などが挙げられる。しかし、これら低分子化合物は臨床的な有効性が確認されておらず、新たなインテグリン $\alpha 4$ 阻害化合物が望まれている。また、これら低分子化合物は、本発明記載の化合物とは構造が異なる。

【0007】一方、本発明化合物の一部は、WO00/21920号公報に包含されているが、当該公報には接着分子Mac-1及びLFA-1に対する阻害活性が開示されているにすぎず、インテグリン $\alpha 4$ 阻害活性の有無については何ら開示されていない。

【0008】

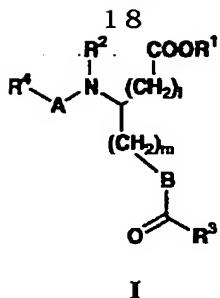
【発明が解決しようとする課題】現在知られているインテグリン $\alpha 4$ 阻害化合物は、臨床的な有効性が確認されておらず、現在もなお、生体内での安定性と薬効に優れた新たな骨格を有するインテグリン $\alpha 4$ 阻害化合物が待望されている。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意検討した結果、特定のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩が、インテグリン $\alpha 4$ を介する細胞接着を阻害する活性を有することを発見し、本発明を完成するに至った。

【0010】すなわち、本発明は、式I

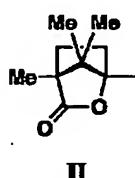
【化25】



〔式中、1及び2はそれぞれ独立に0～2の整数を表し、Aは、 $-C(0)-$ 、 $-S(0)_{2-}$ 又は結合を表し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R¹は、水素又はエステル残基を表し、R²は、水素又はC1～6直鎖アルキル基を表し、R³は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC1～8アルキル基 (置換基群Cは、ハロゲン、C1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0～2個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0～2個のハロゲンで置換されたベンジルオキシ基を表す)、2) Cy¹、3) Cy²-C1～8アルキル基、4) $-(CH_2)_jNR^5$ R⁶又は5) $-(CH_2)_kNHC(O)R^7$ を表し (j及びkは、それぞれ、0～4の整数を表す)、R⁴は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC1～8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC2～8アルケニル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC2～8アルキニル基、4) Cy³、5) Cy⁴-C1～8アルキル基、6) Cy⁴-C2～8アルケニル基、7) Cy⁴-C2～8アルキニル基、8) アダマンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式II、又は

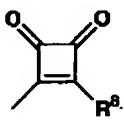
【0011】

【化26】



【0012】11) 式III

【化27】



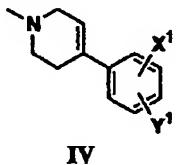
を表し、R⁵、R⁶はそれぞれ独立して、1) 水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1～8アルキル基、3) Cy⁵又は

19

4) Cy^5-C 1~8アルキル基を表し、 R^7 は、1) C 1~8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、又は5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し（置換基群Dは、ハロゲン、C 1~8アルキル基、C 1~8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す）、 R^8 は、1) 水素、2) C 1~8アルコキシ基又は3) $-NR^aR^b$ (R^a 、 R^b は、それぞれ独立して、水素あるいはC 1~8アルキルを表す）を表し、 Cy^1 は、1) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の R^9 で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の R^9 で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV

【0013】

【化28】

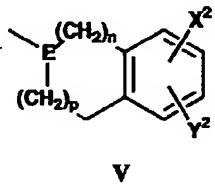


IV

（式中、 X^1 及び Y^1 は、独立して、水素又は置換基群Dを表す）、7) 式V

【0014】

【化29】



V

（式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、メチル基($-CH_2-$)もしくは窒素原子を表し、 X^2 及び Y^2 は、それぞれ X^1 、 Y^1 の定義と同じ）、8) 1,2,3,4-テトラヒドロ- β -カルボリン基を表し、 Cy^2 は、1) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の R^9 （ただし、=Oを除く）で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む

20

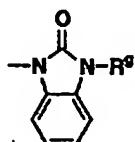
3~8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の R^9 で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基を表し、 Cy^3 は、1) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の R^{10} で置換されていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基（ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない）、3) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の R^9 で置換されていてもよく、1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV（式中、 X^1 及び Y^1 は、独立して、水素又は置換基群Dを表す）、7) 式V（式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、メチル基を表し、 X^2 及び Y^2 は、それぞれ X^1 、 Y^1 の定義と同じ）を表し、 Cy^4 、 Cy^5 は、それぞれ独立に、1) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2) 1~5個の R^9 で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいフェニル基、4) 1~5個の R^9 で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個の R^9 で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式V（式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、メチル基を表し、 X^2 及び Y^2 は、それぞれ X^1 、 Y^1 の定義と同じ）を表し、 R^9 は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 2~8アルキニル基、6) $-OR^c$ 、7) $-SR^c$ 、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) $=O$ 、11) $-S$ O_2R^d 、12) $-SO_2NR^eR^f$ 、13) $-C(O)R^d$ 、14) $-C(O)OR^d$ 、15) $-C(O)NR^eR^f$ 、16) $-NR^eR^f$ 、17) $-NR^eC(O)R^d$ 、18) $-NR^eSO_2R^d$ 、19) $=N-OH$ 、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、21) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、22) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、23) 無置換もしくは置換

21

基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、24) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、25) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、又は26) 式VI

【0015】

【化30】



VI

を表し(置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキチオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキルアシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラゾリル基(例えば、5-テトラゾリル基、1-テトラゾリル基)を表す)、R¹⁰は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、6) -OR^c、7) -SR^c、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)R^d、12) -C(O)OR^d、13) -C(O)NR^eR^f、14) -NR^eR^f、15) -NR^eC(O)R^d、16) -NR^eSO₂R^d、17) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環ヘテロアリール基、23) 式VIを表し、R^cは、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、R^d、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル基、5) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置

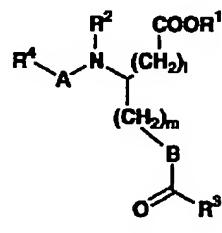
50

22

換されたフェネチル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R^gは、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。]で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリンα4阻害剤を提供する。

【0016】また、本発明は式I'

【化31】

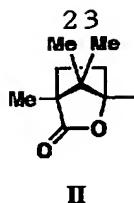


20

[式中、I及びIIは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Aは、-C(0)-又は結合を表し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R¹は、1) 水素、2) エステル残基を表し、R²は、水素又はC1~6直鎖アルキル基を表し、R³は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基(置換基群Cは、ハロゲン、C1~8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0~2個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0~2個のハロゲンで置換されたベンジルオキシ基を表す)、2) Cy¹、3) Cy²-C1~8アルキル基、4) -(CH₂)_jNR⁵R⁶又は5) -(CH₂)_kNHC(O)R⁷を表し(j及びkは、それぞれ、0~4の整数を表す)、R⁴は、1) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルキニル基、4) Cy⁶、5) Cy⁴-C1~8アルキル基、6) Cy⁴-C2~8アルケニル基、7) Cy⁴-C2~8アルキニル基、8) アダマンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式II、又は

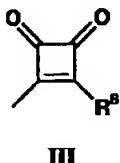
【0017】

【化32】



〔0018〕11)式III

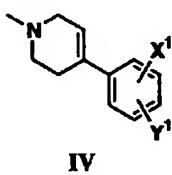
[133]



を表し、R⁵、R⁶はそれぞれ独立して、1) 水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC 1～8アルキル基、3) Cy⁵又は4) Cy⁶—C 1～8アルキル基を表し、R⁷は、1) C 1～8アルキル基、2) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、4) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハロゲン、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、R⁸は、1) 水素、2) C 1～8アルコキシ基又は3) —NR^aR^b(R^a、R^bは、それぞれ独立して、水素あるいはC 1～8アルキルを表す)を表し、Cy¹は、1) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいC 3～8シクロアルキル基、2) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、4) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、5) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式IV

[0019]

【化34】

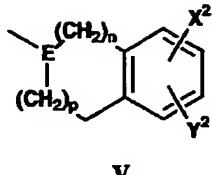


(式中、 X^1 及び Y^1 は、独立して、水素又は置換基群Dもしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換さ

を表す)、7) 式V

【0020】

【化35】

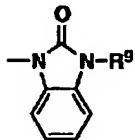


10 (式中、n及びpは、それぞれ独立に0～2の整数を表し、Eは、メチル基もしくは窒素原子を表し、X²及びY²は、それぞれX¹、Y¹の定義と同じ)を表し、Cy²は、1) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいC3-8シクロアルキル基、2) 1～5個のR⁹(ただし、=Oを除く)で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、4) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、5) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、5) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基を表し、Cy⁴、Cy⁵は、それぞれ独立して、1) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいC3-8シクロアルキル基、2) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基、3) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、4) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、5) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基、6) 式V(式中、n及びpは、それぞれ独立に0～2の整数を表し、Eは、メチル基を表し、X²及びY²は、それぞれX¹、Y¹の定義と同じ)を表し、Cy⁶は、1) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいC3-8シクロアルキル基、2) 1～5個のR¹⁰で置換されていてもよく、0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)；3) 式IV(式中、X¹及びY¹は、独立して、水素又は置換基群Dを表す)4) 式V(式中、n及びpは、それぞれ独立に0～2の整数を表し、Eは、メチル基を表し、X²及びY²は、それぞれX¹、Y¹の定義と同じ)を表し、R⁹は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1～8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2～8アルケニル基、5) 無置換

れたC2～8アルキニル基、6) -OR^c、7) -S R^c、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -SO₂R^d、12) -SO₂NR^eR^f、13) -C(O)R^d、14) -C(O)OR^d、15) -C(O)NR^eR^f、16) -NR^eR^f、17) -NR^eC(O)R^d、18) -NR^eSO₂R^d、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、21) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、22) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、23) 独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の単環性ヘテロ環基、24) 独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～6員環ヘテロアリール基、又は25) 式VI

【0021】

【化36】



VI

を表し（置換基群Fは、置換基群D、C1～8アルキチオ基、C1～8アルキルアミノ基、C1～8アルキルアシル基、C1～8アルキルアシルアミノ基及びテトラゾリル基（例えば、5-テトラゾリル基、1-テトラゾリル基）を表す）、R¹⁰は、1) ハロゲン、2) トリフルオロメチル基、3) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1～8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2～8アルケニル基、5) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2～8アルキニル基、6) -OR^c、7) -SR^c、8) シアノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)R^d、12) -C(O)OR^d、13) -C(O)NR^eR^f、14) -NR^eR^f、15) -NR^eC(O)R^d、16) -NR^eSO₂R^d、17) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、18) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、19) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、20) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の単環性ヘテロ環基、22) 独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～6員環ヘテロアリール基、23) 式VI

10

20

30

40

50

を表し、R^cは、1) 水素、2) C1～8アルキル基、3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベンジル基を表し、R^d、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、1) 水素、2) C1～8アルキル基、3) C3～8シクロアルキル基、4) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、5) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、9) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R^gは、1) 水素、2) C1～8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。】で

20 表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0022】さらに本発明は、上記式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の医療用途、特に炎症性疾患治療薬を提供する。

【0023】

【発明の実施の形態】上述のように、本発明は、一般式Iで表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインテグリンα4阻害剤である。また、本発明は、一般式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

【0024】一般式I及び一般式I'で表されるアミノ酸誘導体の各置換基について、説明する。

【0025】「C1～8アルキル」は、炭素数1～8の直鎖もしくは分岐状炭化水素鎖を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルプロピル、1-メチルブチル、1-エチルブチル、2-メチルブチル、2-エチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルベンチル、2-メチルベンチル、3-メチルベンチル、4-メチルベンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1,1-ジメチルエチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,1-ジメチルベンチル、1,2-ジメチルベンチル、1,3-ジメチルベンチル、2,2-ジメチルベンチル、2,3-ジメチルベンチル、3,3-ジメチルベンチル、1,1-ジメチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,1-ジメチルベンチル、1,2-ジメチルベンチル、1,3-ジメチルベンチル、2,2-ジメチルベンチル、2,3-ジメチルベンチル、3,3-ジメチルベンチル、1,1-ジメチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル

などを表す。

【0026】「C1～6直鎖アルキル」は、炭素数1～6の直鎖状炭化水素鎖を意味し、メチル、エチル、n-ブロビル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルを表す。

【0027】「C2～8アルケニル」は、二重結合を一つ以上有する炭素数2～8の直鎖もしくは分岐状不飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、ビニル、1-ブロペニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル、1-ヘアテニル、1-オクテニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチルビニル、1-メチル-1-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、1,2-ジメチル-1-ブロペニル、1-メチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-1-ブテニルなどを表す。

【0028】「C2～8アルキニル」は、三重結合を一つ以上有する炭素数2～8の直鎖もしくは分岐状不飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、エチニル、1-ブロビニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル、1-ヘアチニル、1-オクチニル、3-メチル-1-ブチニル、3,3-ジメチル-1-ブチニル、3-メチル-1-ペンチニル、4-メチル-1-ペンチニル、3,3-ジメチル-1-ペンチニル、3,4-ジメチル-1-ペンチニル、3,3,4-トリメチル-1-ペンチニルなどを表す。

【0029】「C1～8アルコキシ」基は、上記「C1～8アルキル」が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘアチルオキシ、オクチルオキシ、1-メチルエトキシ-1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-ブロビルブトキシ、1-メチルベンチルオキシ、2-メチルベンチルオキシ、3-メチルベンチルオキシ、4-メチルベンチルオキシ、1-メチルヘキシルオキシ、2-メチルヘキシルオキシ、3-メチルヘキシルオキシ、4-メチルヘキシルオキシ、5-メチルヘキシルオキシ、1,1-ジメチルエトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシなどを表す。

【0030】「C1～8アルキルチオ」基は、上記「C1～8アルキル」が硫黄原子に結合した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-ブロビルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、n-ヘアチルチオ、n-オクチルチオ、1-メチルエチルチオ、1-メチルプロビルチオ、2-メチルプロビルチオ、1-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、3-メチルブチルチオ、1-メチルベンチルチオ、2-メチルベンチルチオ、3-メチルベンチルチオ、4-メチルベンチルチオ、1-メチルヘキ

10

20

30

40

50

シルチオ、2-メチルヘキシルチオ、3-メチルヘキシルチオ、4-メチルヘキシルチオ、5-メチルヘキシルチオ、1,1-ジメチルエチルチオ、2,2-ジメチルプロビルチオ、3,5-ジメチルヘキシルチオ、3,6-ジメチルヘキシルチオ、4,5-ジメチルヘキシルチオなどを表す。

【0031】「C1～8アルキルアシル」基は、上記「C1～8アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘアタノイル、オクタノイル、2-メチルプロパノイル、2-メチルブタノイル、2-メチルペンタノイル、2-メチルヘキサノイル、3-メチルブタノイル、3-メチルペンタノイル、3-メチルヘキサノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、2,2-ジメチルブタノイル、2,3-ジメチルブタノイル、3,3-ジメチルブタノイル、2,2-ジメチルペンタノイル、2,3-ジメチルペンタノイル、2,4-ジメチルペンタノイル、3,4-ジメチルペンタノイルなどを表す。

【0032】「C1～8アルキルアシルアミノ」基は、前記「C1～8アルキルアシル」がアミノ基に結合した基を意味し、例えば、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、ペンタノイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘアタノイルアミノ、オクタノイルアミノ、2-メチルプロパノイルアミノ、2-メチルブタノイルアミノ、2-メチルペンタノイリアミノ、2-メチルヘキサノイルアミノ、3-メチルブタノイルアミノ、3-メチルペンタノイルアミノ、3-メチルヘキサノイルアミノ、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ、2,2-ジメチルブタノイルアミノ、2,3-ジメチルブタノイルアミノ、3,3-ジメチルブタノイルアミノ、2,2-ジメチルペンタノイルアミノ、2,3-ジメチルペンタノイルアミノ、2,4-ジメチルペンタノイルアミノ、3,4-ジメチルペンタノイルアミノなどを表す。

【0033】「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を表す。

【0034】「C3～8シクロアルキル」は、炭素数3～8の環状飽和炭化水素を意味し、シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを表す。

【0035】「独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の單環性あるいは二環性ヘテロ環」は、飽和あるいは不飽和度1であってもよく、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロビラン、テトラヒドロビラント、オキセパン、オキソカン、オクタヒドロベンゾフラン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオビラン、テトラヒドロチオビラン、チエパン、チオカン、オクタヒドロベンゾチオフェン、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロビロール、ビロリジン、テトラヒドロビリジン、ビペリジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒ

ドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、5,6-ジヒドロ[1,3]オキサジン、5,6-ジヒドロ[1,3]チアジン、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジンなどを表す。

【0036】「0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環」は、飽和あるいは不飽和度1であってもよく、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロピリール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロピリミジンなどを表す。

【0037】「独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の単環性あるいは二環性ヘテロアリール」は、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾジオキサン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、ピロール、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、ベンゾオキサジン、チアゾール、イソチアゾール、ベンゾオキサチイン、フラゾール、トリアゾール、テトラゾールなどを表す。

【0038】「C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル」は、前記「C3～8シクロアルキル」基が、前記「C1～8アルキル」に結合した基を意味し、例えば、シクロプロビルメチル、シクロプロビルエチル、シクロプロビルプロビル、シクロプロビルブチル、シクロプロビルベンチル、シクロプロビルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロブチルプロビル、シクロブチルブチル、シクロベンチルメチル、シクロベンチルエチル、シクロベンチルブチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロビル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチルなどを表す。

【0039】「エステル残基」とは、カルボン酸とエステルを形成する基を意味し、生体内で親化合物（元のカルボン酸化合物）に復元される可逆的なプロドラッグ誘導体を形成する基であってもよく、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) に記載される基である。

【0040】一般式Iで表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するインテグリン α 4阻害剤において、一般式Iで表される化合物の好ましい形態は次の通りである。

10 【0041】Iは、0～2いずれの整数も好ましいが、より好ましいのは、0又は1であり、最も好ましいのは、0である。

【0042】mは、0～2いずれの整数も好ましいが、より好ましいのは、1又は2であり、最も好ましいのは、1である。

【0043】Aは、-C(O)-、-S(O)₂-、結合のいずれの基も好ましいが、より好ましくは、-C(O)-もしくは結合であり、さらに好ましくは-C(O)-である。

20 【0044】Bは、メチレン基、イミノ基のいずれの原子も好ましいが、より好ましくは、イミノ基である。

【0045】R¹として好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、ベンジル基、-CH₂-COOH、-CH₂-O-COO-(C1～8アルキル)、-CH₂-O-COO-(シクロヘキシル)、-CH₂-O-COO-(C1～8アルキル)、-CH₂-O-COO-(シクロヘキシル)、-CH(CH₃)-O-COO-(シクロヘキシル)であり、より好ましくは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、ベンジル基であり、さらに好ましくは、水素、メチル基、エチル基、1-メチルエチル基、1,1-ジメチルエチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ブチル基、フェニル基、ベンジル基である。

30 【0046】R²は、水素、C1～6直鎖アルキル基のいずれの基も好ましいが、より好ましくは、水素である。

【0047】R³は、以下の(1)～(10)から選択される基が好ましい。(1)1～5個のR⁹で置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(2)1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、(3)1～5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、(4)1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、(5)式IV、(6)式V、(7)-NR⁵R⁶、(8)-CH₂NHC(O)R⁷、(9)式VIII、(10)1～5個のR⁹で置換されていてもよい式IX。

【0048】上記(1)において、C3～8シクロアルキル基として好ましいのは、シクロベンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。また、その置換

31

基R⁹として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1～8アルキル、-OR^c、シアノ基、ニトロ基、=O、-SO₂R^d、-SO₂NR^eR^f、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、C3～8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基である。

【0049】上記(2)、(3)において、置換基R⁹として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1～8アルキル、-OR^c、シアノ基、ニトロ基、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、C3～8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基である。

【0050】上記(4)において、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好ましいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾールである。また、その置換基R⁹として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1～8アルキル、-OR^c、シアノ基、ニトロ基、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、C3～8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基である。

【0051】上記(5)において、式IV中のX¹及びY¹として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0052】上記(6)において、式V中、nとして好ましいのは、0又は1であり、pは0～2いずれの整数

32

も好ましく、Eとして好ましいのは、窒素原子であり、X²及びY²として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0053】上記(7)において、R⁵及びR⁶として好ましいのは、それぞれ独立して、水素、無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1～8アルキル基、C3～8シクロアルキル基、1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基、1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、1～5個のR⁹で置換されていてもよいベンジル基、1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェネチル基であり、これらの場合、C1～8アルキル基として好ましいのは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ベンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基であり、置換基群Cの置換基として好ましいのは、ハロゲン、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基である。C3～8シクロアルキルとして好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、ピロリジン、ピペリジンであり、その置換基R⁹として好ましいのは、C1～8アルキル基、-SO₂R^d、-SO₂NR^eR^f、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^fであり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0054】上記(8)において、R⁷として好ましいのは、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Dの50換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Dの

1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、これらの場合、置換基群Dとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0055】上記(9)において、式VIII中、s及びtは、0～2いずれの整数も好ましく、R¹¹として好ましいのは、水素、C1～8アルキル、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂R^dであり、より好ましいのは、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂R^dである。この場合、R^dとして好ましいのは、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、フェネチル基、スチリル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたスチリル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、メチル、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたスチリル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0056】上記(10)において、式IX中、u及びvは、それぞれ独立して0又は1が好ましい。また、置換基R^gとして好ましいのは、C1～8アルキル、-O R^c、シアノ基、=O、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、式VIである。この場合、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

ロ基である。また、式VI中、R^dとして好ましいのは、水素、メチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ベンジル基である。

【0057】R^dは、以下の(1)～(9)から選択される基が好ましい。(1) 1～5個のR^gで置換されていてもよいC3～8シクロアルキル基、(2) 1～5個のR¹⁰で置換されていてもよく、0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の单環性あるいは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテ

ロ原子は直接Aとは結合しない)、(3) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、(4) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、(5) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性あるいは二環性ヘテロアリール基、(6) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、(7) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいベンジル基、(8) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェネチル基、(9) 式III。

【0058】上記(1)において、C3～8シクロアルキル基として好ましいのは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。また、置換基R⁹として好ましいのは、C1～8アルキル基、-OR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基である。この場合、R^cとして好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基であり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、

フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0059】上記(2)において、独立に選ばれた0～2個の酸素原子もしくは硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の单環性あるいは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、アゼチジン、アセチジン、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサソリジン、チアソリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒ

ドロビリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロビリミジンであり、さらに好ましくは、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロビリミジン、ピペラジンである。また、置換基R¹⁰として好ましいのは、C 1～8アルキル基、=O、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、フェニル基、ナフチル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基である。この場合、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C 1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0060】上記(3)、(4)、(7)及び(8)において、置換基R⁹として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、-O-R^c、シアノ基、ニトロ基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基である。

【0061】上記(5)において、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好ましいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾールであり、さらに好ましいのは、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾールである。また、置換基R⁹として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、-OR^c、シアノ基、ニトロ基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基である。

【0062】上記(6)において、C 3～8シクロアル

キル-C 1～8アルキル基として好ましいのは、シクロアロビルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルプロピル基、シクロペンチルプロピル基、シクロヘキシルプロピル基である。

【0063】上記(9)において、R⁸として好ましいのは、水素、メトキシ基、エトキシ基、アロボキシ基、2-メチルアロボキシ基、ブトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ベンチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルアロビルアミノ基などである。

【0064】また、一般式I'で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩において、一般式I'で表される化合物の好ましい形態は、次の通りである。

【0065】1は、0～2いずれの整数も好ましいが、より好ましいのは、0又は1であり、最も好ましいのは、0である。

【0066】mは、0～2いずれの整数も好ましいが、より好ましいのは、1又は2であり、最も好ましいのは、1である。

【0067】Aは、-C(O)-、結合のいずれも好ましいが、より好ましいのは、-C(O)-である。

【0068】Bとして、メチレン基、イミノ基のいずれの原子も好ましいが、より好ましくは、イミノ基である。

【0069】R¹として好ましいのは、水素、C 1～8アルキル基、フェニル、ベンジル基、-CH₂-COOH、-CH₂-O-O-(C 1～8アルキル)、-CH₂-O-CO-O-(シクロヘキシル)、-CH₂-O-O-(C 1～8アルキル)、-CH₂-O-O-(シクロヘキシル)、-CH(CH₃)-O-CO-(C 1～8アルキル)、-CH(CH₃)-O-O-(シクロヘキシル)であり、より好ましくは、水素、C 1～8アルキル基、フェニル基、ベンジル基であり、さらに好ましくは、水素、メチル基、エチル基、1-メチルエチル基、1,1-ジメチルエチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ブチル基、フェニル基、ベンジル基である。

【0070】R²として、水素、C 1～6直鎖アルキル基のいずれの基も好ましいが、より好ましくは、水素である。

【0071】R³は、以下の(1)～(9)から選択される基が好ましい。

(1) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいC 3～8シクロアルキル基、(2) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニル基、(3) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいナフチル基、(4) 1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原

子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の单環性

もしくは二環性ヘテロアリール基、(5)式IV、(6)式V、(7)-NR⁵R⁶、(8)-CH₂NHC(O)R⁷、(9)式VIII、(10)1～5個のR⁹で置換されていてもよい式IX。

【0072】上記(1)において、C3～8シクロアルキル基として好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。また、その置換基R⁹として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1～8アルキル、-OR^c、シアノ基、ニトロ基、=O、-SO₂R^d、-SO₂NR^eR^f、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、C3～8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェニチル基、ナフチルメチル基である。

【0073】上記(2)、(3)において、置換基R⁹として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1～8アルキル、-OR^c、シアノ基、ニトロ基、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、C3～8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェニチル基、ナフチルメチル基である。

【0074】上記(4)において、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5～8員の单環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好ましいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ビリジン、インドール、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾールである。また、その置換基R⁹として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル基、C1～8アルキル、-OR^c、シアノ基、ニトロ基、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基であり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、C3～8シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェニチル基、ナフチルメチル基である。

ネチル基、ナフチルメチル基である。

【0075】上記(5)において、式IV中のX¹及びY¹として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0076】上記(6)において、式V中、nとして好ましいのは、0又は1であり、pは0～2いずれの整数も好ましく、Eとして好ましいのは、窒素原子であり、X²及びY²として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0077】上記(7)において、R⁵及びR⁶として好ましいのは、それぞれ独立して、水素、無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されているC1～8アルキル基、C3～8シクロアルキル基、1～5個のR⁹で置換されていてもよく、独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基、1～5個の

20 R⁹で置換されていてもよいフェニル基、1～5個のR⁹で置換されていてもよいベンジル基、1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニチル基であり、これらの場合、C1～8アルキル基として好ましいのは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ベンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基であり、置換基群Cの置換基として好ましいのは、ハロゲン、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基である。C3～8シクロアルキルとして好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、ピロリジン、ピペリジンであり、その置換基R⁹として好ましいのは、C1～8アルキル基、-SO₂R^d、-SO₂NR^eR^f、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^fであり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。ベンジル基及びフェニチル基の置換基R⁹として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、水酸基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基であ

30 30 R⁹で置換されていてもよいフェニル基、1～5個のR⁹で置換されていてもよいベンジル基、1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェニチル基であり、これらの場合、C1～8アルキル基として好ましいのは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ベンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基であり、置換基群Cの置換基として好ましいのは、ハロゲン、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基である。C3～8シクロアルキルとして好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。独立に選ばれた1～4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3～8員の单環性もしくは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、ピロリジン、ピペリジンであり、その置換基R⁹として好ましいのは、C1～8アルキル基、-SO₂R^d、-SO₂NR^eR^f、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^eR^fであり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。ベンジル基及びフェニチル基の置換基R⁹として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチ

40 ル基、水酸基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基であ

40 50

る。

【0078】上記(8)において、R⁷として好ましいのは、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Dの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基であり、これらの場合、置換基群Dとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0079】上記(9)において、式VIII中、s及びtは、0～2いずれの整数も好ましく、R¹¹として好ましいのは、水素、C1～8アルキル、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂R^dであり、より好ましいのは、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂R^dである。この場合、R^dとして好ましいのは、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたスチリル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、メチル、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、フェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたスチリル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0080】上記(10)において、式IX中、u及びvは、それぞれ独立して0又は1が好ましい。また、置換基R⁹として好ましいのは、C1～8アルキル、-OR^c、シアノ基、=O、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、式VIである。この場合、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で

10

20

30

40

50

置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。また、式VI中、R^gとして好ましいのは、水素、メチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ベンジル基である。

【0081】R⁴は、以下の(1)～(6)から選択される基が好ましい。

(1) 1～5個のR⁹で置換されていてよいC3～8シクロアルキル基、(2) 1～5個のR¹⁰で置換されていてよく、0～2個の酸素原子、0～2個の硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しない)、(3) C3～8シクロアルキル-C1～8アルキル基、(4) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいベンジル基、(5) 1～5個のR⁹で置換されていてもよいフェネチル基、(6) 式III。

【0082】上記(1)において、C3～8シクロアルキル基として好ましいのは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。また、置換基R⁹として好ましいのは、C1～8アルキル基、-OR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(O)R^d、-NR^eSO₂R^d、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基である。この場合、R^cとして好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基であり、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、

トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0083】上記(2)において、独立に選ばれた0～2個の酸素原子もしくは硫黄原子と、1～4個の窒素原子を含む3～8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基として好ましいのは、アシリジン、アゼチジン、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピベリジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒ

41

ドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロピリミジンであり、さらに好ましくは、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジンである。また、置換基R¹⁰として好ましいのは、C1～8アルキル基、=O、-C(O)R^d、-C(O)NR^eR^f、フェニル基、ナフチル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基である。この場合、R^d、R^e及びR^fとして好ましいのは、水素、C1～8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1～3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0084】上記(3)において、C3～8シクロアル

42

キル-C1～8アルキル基として好ましいのは、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルプロピル基、シクロペンチルプロピル基、シクロヘキシルプロピル基である。

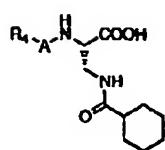
【0085】上記(4)及び(5)において、置換基R⁹として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、-OR^c、シアノ基、ニトロ基であり、これらの場合、R^cとして好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチル基である。

【0086】上記(6)において、R⁸として好ましいのは、水素、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、2-メチルプロポキシ基、ブトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ベンチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基などである。

【0087】本発明で用いる新規アミノ酸誘導体が1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、ジアステレオ異性体及び個々の光学異性体が存在し得るが、本発明はそれらすべてを用いることができる。本発明の化合物の具体例としては、以下の表1～表141に記載した化合物、それらの薬学的に許容される塩、及び実施例に記載した化合物が挙げられるが、本発明はそれらに限定されるものではない。

【0088】

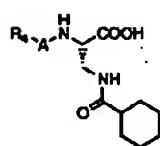
【表1】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0089】

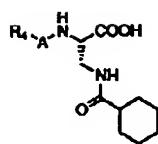
* * 【表2】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0090】

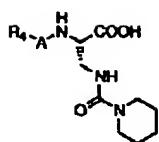
* * 【表3】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0091】

* * 【表4】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$				

【0092】

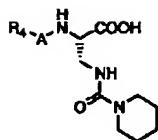
* * 【表5】

(27)

51

特開2003-277340

52



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0093】

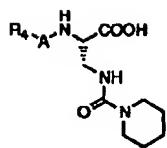
* * 【表6】

(28)

53

特開2003-277340

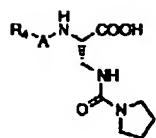
54



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0094】

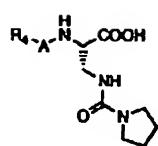
* * 【表7】



R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A

【0095】

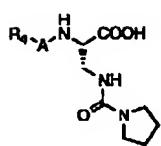
* * 【表8】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0096】

* * 【表9】



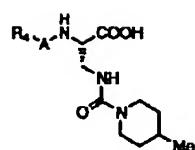
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0097】

* * 【表10】

61

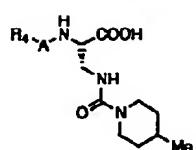
62



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0098】

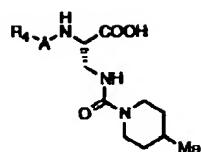
* * 【表11】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0099】

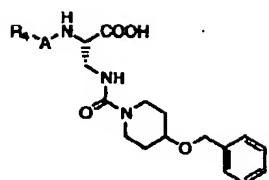
* * 【表12】



$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$

【0100】

* * 【表13】



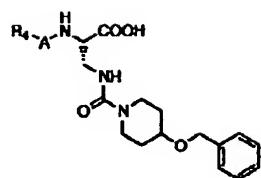
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)CS1</chem>	<chem>CC(=O)C1=CC=S1</chem>
<chem>CC(=O)C=C(C)C</chem>	<chem>CC1=CC=C1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=CC=C1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=CC=C1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=CC=S1</chem>
<chem>CC1CCCCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCCCC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1CCCCC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1CCCCC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=NOCC1</chem>
<chem>CC1CCCCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCCCC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1CCCCC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1CCCCC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=NS(=O)(=O)c2ccccc12</chem>
<chem>CC1=CC=CC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1=CC=CC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=CC=CC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=CC=CC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>c1cc2[nH]c3ccccc32[n+]1=O</chem>
<chem>CC1=CC=CC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1=CC=CC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=CC=CC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=CC=CC1C(=O)N2C[C@H]1C(=O)C(=O)N2C</chem>	<chem>CC1=CC=CC1C(=O)C</chem>

【0101】

* * 【表14】

69

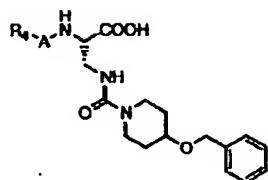
70



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0102】

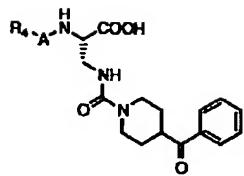
* * 【表15】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0103】

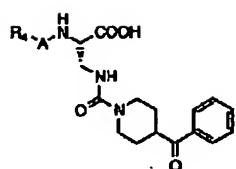
* * 【表16】



R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A

【0104】

* * 【表17】



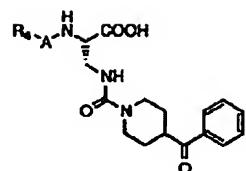
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0105】

* * 【表18】

77

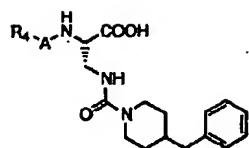
78



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0106】

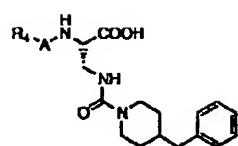
* * 【表19】



$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$				

【0107】

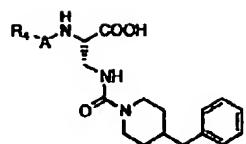
* * 【表20】



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0108】

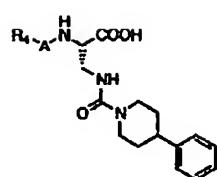
* * 【表21】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0109】

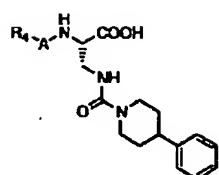
* * 【表22】



$\text{R}_5\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$				

【0110】

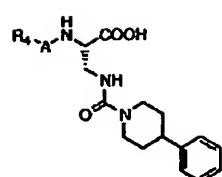
* * 【表23】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0111】

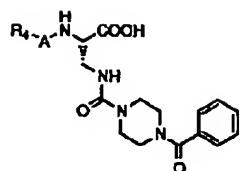
* * 【表24】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0112】

* * 【表25】



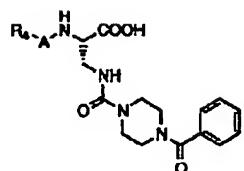
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{C}(\text{F}_3)-$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{C}(\text{F}_3)-$
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{C}(\text{NO}_2)-$
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{C}(\text{NO}_2)-$
$\text{O}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_5-$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$
$\text{O}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_5-$	$\text{O}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$

【0113】

* * 【表26】

93

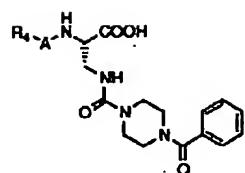
94



R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A
<chem>C(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)F</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)Fc2ccccc2</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)Fc2cc(F)cc(F)c2</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)Fc2cc(F)cc(F)c2</chem>
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)F</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)FC(F)C(F)C(F)O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1Br</chem>
<chem>CC(=O)c1ccccc1Cl</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)FO</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1Cl</chem>
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1Cl</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)FC(F)C(F)C(F)O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)FC(F)C(F)C(F)O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)FC(F)C(F)C(F)O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1Cl</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)FC(F)C(F)C(F)O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1Cl</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)FC(F)C(F)C(F)O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1Cl</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1OC(F)(F)FC(F)C(F)C(F)O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1Cl</chem>	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>

[0114]

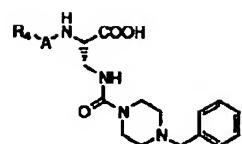
* * 【表27】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0115】

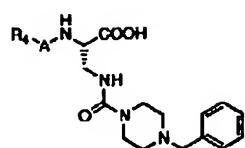
* * 【表28】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$				
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$				

【0116】

* * 【表29】



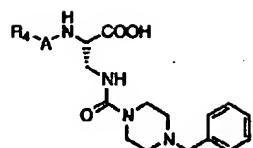
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0117】

* * 【表30】

101

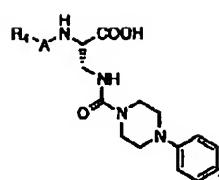
102



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0118】

* * 【表31】



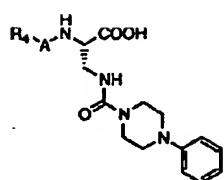
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$

【0119】

* * 【表32】

105

106



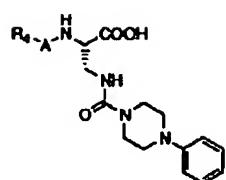
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0120】

* * 【表33】

107

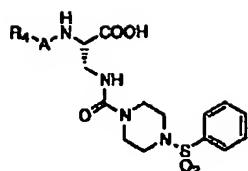
108



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0121】

* * 【表34】



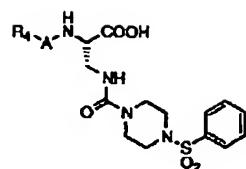
R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CN1[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)C)C2</chem>	<chem>CN1[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)C)C2</chem>	<chem>CN1[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)C)C2</chem>	<chem>CC(=O)c1ccoc1</chem>
<chem>CC(=O)C(C)C</chem>	<chem>CN1[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)C)C2</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)c1cccsc1</chem>
<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>CN1[C@H]2[C@@H](C[C@H]1C(=O)C)C2</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)c1cccsc1</chem>
<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>CN1C=CC=C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccnmo1</chem>
<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>CN1C=CC=C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>
<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>CN1C=CC=C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)c1cc2[nH]c3ccccc3c21</chem>
<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>CN1C=CC=C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccncc2ccccc21</chem>

【0122】

* * 【表35】

111

112



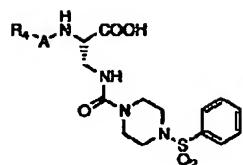
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0123】

* * 【表36】

113

114



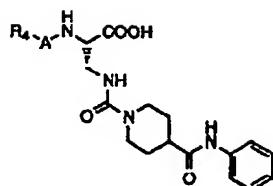
$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$

【0124】

* * 【表37】

115

116



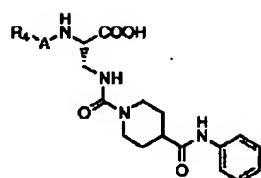
R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A

【0125】

* * 【表38】

117

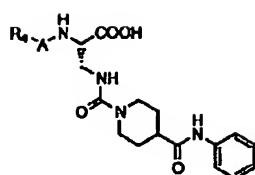
118



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_5\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0126】

* * 【表39】



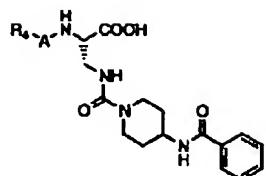
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0127】

* * 【表40】

121

122



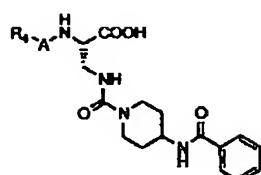
R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A

【0128】

* * 【表41】

123

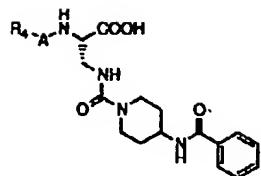
124



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0129】

* * 【表42】



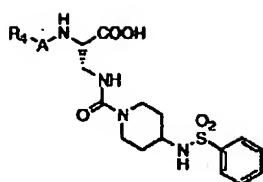
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0130】

* * 【表43】

127

128



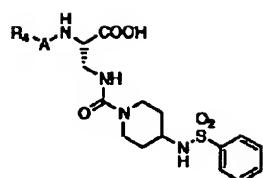
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$

【0131】

* * 【表44】

129

130



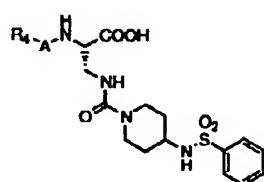
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0132】

* * 【表45】

131

132



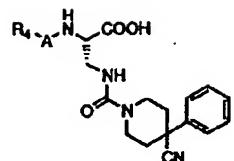
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0133】

* * 【表46】

133

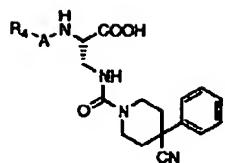
134



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$
$\text{Cyclopentyl}-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$
$\text{Cyclohexyl}-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$
$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$
$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$
$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$

【0134】

* * 【表47】



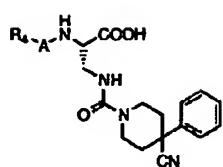
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0135】

* * 【表48】

137

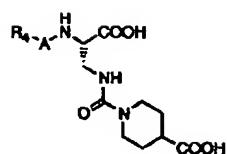
138



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0136】

* * 【表49】



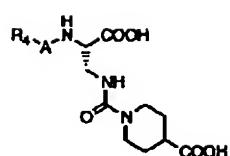
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0137】

* * 【表50】

141

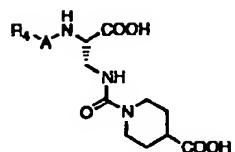
142



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0138】

* * 【表51】



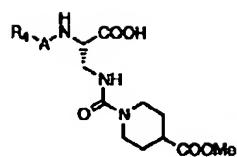
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0139】

* * 【表52】

145

146



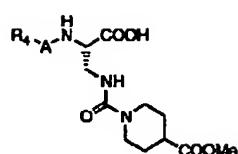
R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A

〔0140〕

* * 【表53】

147

148



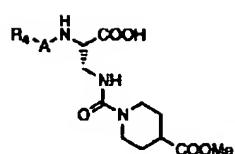
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0141】

* * 【表54】

149

150



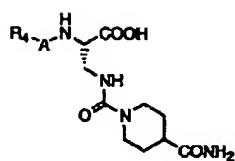
$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$

【0142】

* * 【表55】

151

152



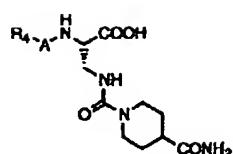
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$

【0143】

* * 【表56】

153

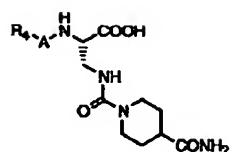
154



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0144】

* * 【表57】



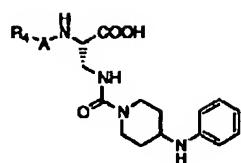
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0145】

* * 【表58】

157

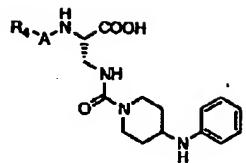
158



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0146】

* * 【表59】



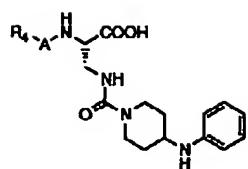
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0147】

* * 【表60】

161

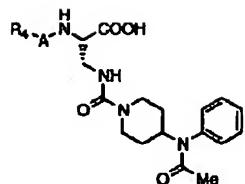
162



R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A

【0148】

* * 【表61】



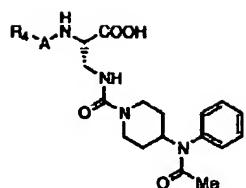
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$

【0149】

* * 【表62】

165

166



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0150】

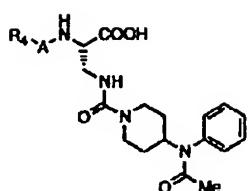
* * 【表63】

(85)

167

特開2003-277340

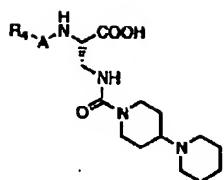
168



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0151】

* * 【表64】



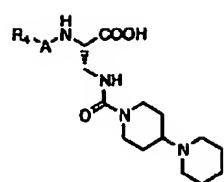
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0152】

* * 【表65】

171

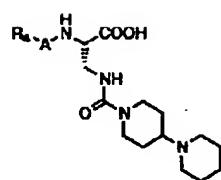
172



$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$

【0153】

* * 【表66】



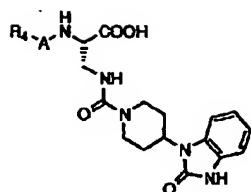
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0154】

* * 【表67】

175

176



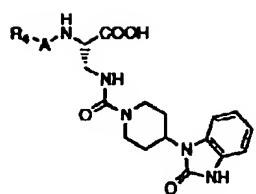
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

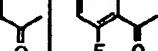
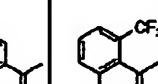
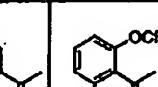
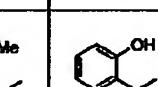
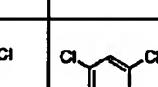
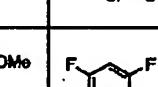
【0155】

* * 【表68】

177

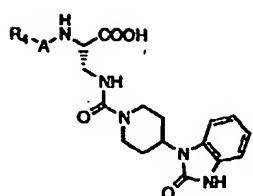
178



R_2A	R_3A	R_4A	R_5A	R_6A
				
				
				
				
				
				

〔0156〕

* * 【表69】



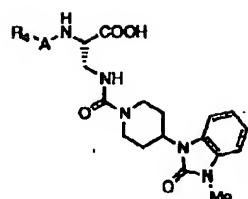
R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A

【0157】

* * 【表70】

181

182



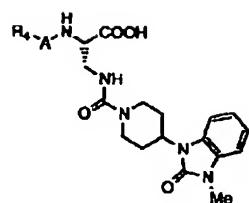
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0158】

* * 【表71】

183

184



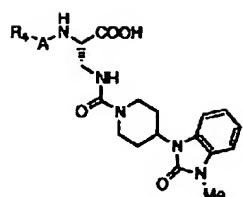
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0159】

* * 【表72】

185

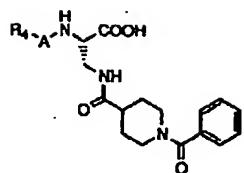
186



R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A

【0160】

* * 【表73】



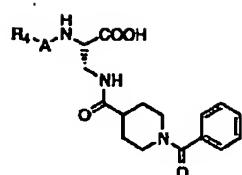
R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CN1CCCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCSC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1OC1C(=O)C</chem>
<chem>CC(C)C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCSC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1SC1C(=O)C</chem>
<chem>CC1CCCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCSC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1NO1C(=O)C</chem>
<chem>CC1CCCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCSC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1SC1C(=O)C</chem>
<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCSC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1SC1C(=O)C</chem>
<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCSC1C(=O)C</chem>	<chem>c1cc2[nH]cn2c1C(=O)C</chem>
<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCSC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>c1ccncc1C(=O)C</chem>
<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCSC1C(=O)C</chem>	<chem>CC1CCNC1C(=O)C</chem>	<chem>c1ccccc1C(=O)C</chem>

【0161】

* * 【表74】

189

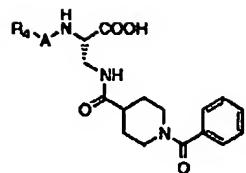
190



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0162】

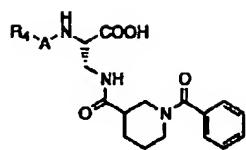
* * 【表75】



$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$
				
				
				
				
				
				
				

【0163】

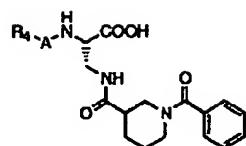
* * 【表76】



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0164】

* * 【表77】



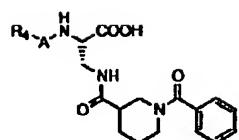
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0165】

* * 【表78】

197

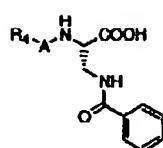
198



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0166】

* * 【表79】



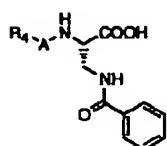
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$

【0167】

* * 【表80】

201

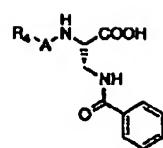
202



R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A

【0168】

* * 【表81】



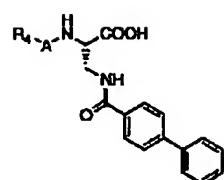
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0169】

* * 【表82】

205

206



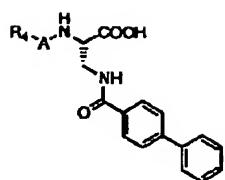
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0170】

* * 【表83】

207

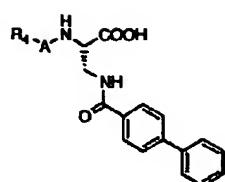
208



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0171】

* * 【表84】



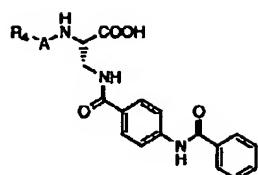
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0172】

* * 【表85】

211

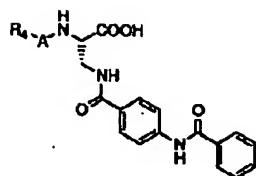
212



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0173】

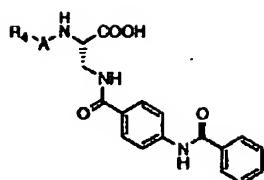
* * 【表86】



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0174】

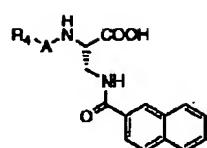
* * 【表87】



R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A

【0175】

* * 【表88】

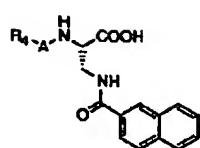


【0176】

* * 【表89】

219

220



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0177】

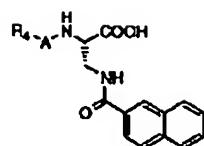
* * 【表90】

(112)

特開2003-277340

221

222



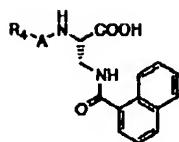
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0178】

* * 【表91】

223

224



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0179】

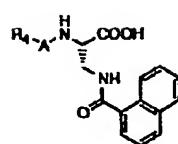
* * 【表92】

(114)

特開2003-277340

225

226



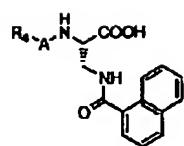
$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$	$\text{R}_4\text{-A}'$

【0180】

* * 【表93】

227

228



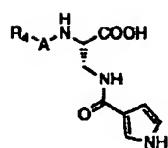
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0181】

* * 【表94】

229

230



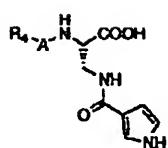
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0182】

* * 【表95】

231

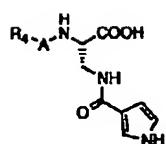
232



R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A

【0183】

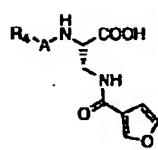
* * 【表96】



R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A
				
				
				
				
				
				
				

〔0184〕

* * * 【表97】



$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$

【0185】

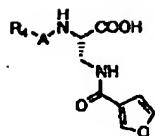
* * 【表98】

(120)

特開2003-277340

237

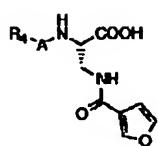
238



| R ₄ A |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0186】

* * 【表99】



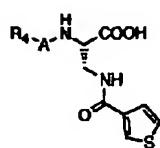
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0187】

* * 【表100】

241

242



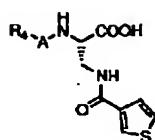
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0188】

* * 【表101】

243

244



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0189】

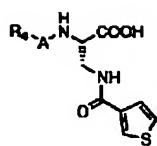
* * 【表102】

(124)

特開2003-277340

245

246



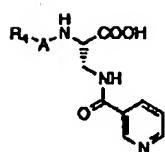
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0190】

* * 【表103】

247

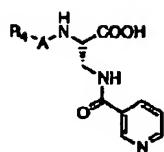
248



R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$				

【0191】

* * 【表104】



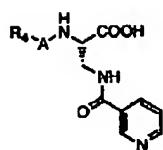
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0192】

* * 【表105】

251

252



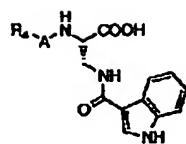
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0193】

* * 【表106】

253

254



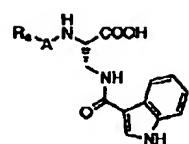
R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A

【0194】

* * 【表107】

255

256



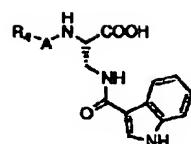
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0195】

* * 【表108】

257

258



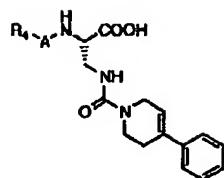
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0196】

* * 【表109】

259

260



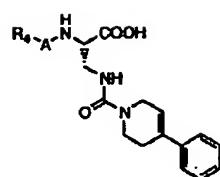
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$				

【0197】

* * 【表110】

261

262



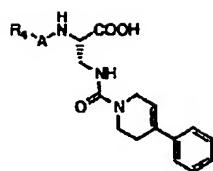
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0198】

* * 【表111】

263

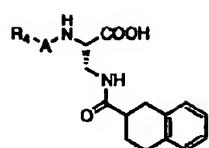
264



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

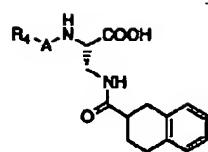
【0199】

30 【表112】



[0200]

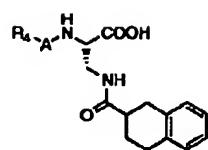
* * * 【表113】



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0201】

* * 【表114】



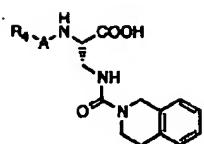
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0202】

* * 【表115】

271

272



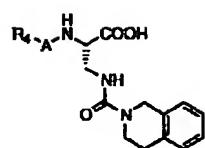
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0203】

* * 【表116】

273

274



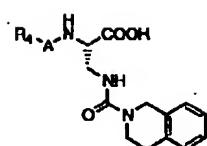
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0204】

* * 【表117】

275

276



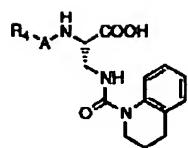
| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0205】

* * 【表118】

277

278



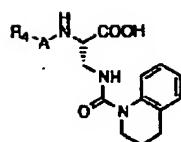
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>
<chem>CC(=O)C(C)C</chem>	<chem>CC1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>
<chem>CC(=O)C1CCCC1</chem>	<chem>CC1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>
<chem>CC(=O)C1CCCC1</chem>	<chem>CC1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>c1ccno1</chem>
<chem>CC(=O)C1CCCC1</chem>	<chem>CC1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>
<chem>CC(=O)C1CCCC1</chem>	<chem>CC1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>c1cc2ccccc2n1</chem>
<chem>CC(=O)C1CCCC1</chem>	<chem>CC1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCN(C(=O)C)C1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>

【0206】

* * 【表119】

279

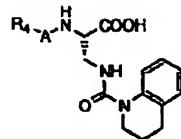
280



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0207】

* * 【表120】



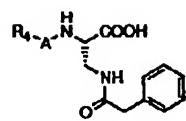
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0208】

* * 【表121】

283

284



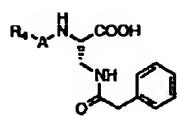
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$
$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$
$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$
$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$
$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{O}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{H}_3)=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$

【0209】

* * 【表122】

285

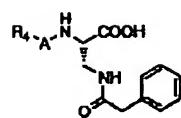
286



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0210】

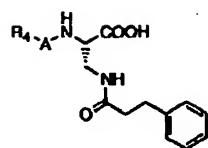
30 【表123】



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0211】

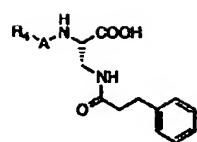
* * 【表124】



$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{N}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{N}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{N}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{N}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{N}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{N}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$
$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$
$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$
$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$

【0212】

* * 【表125】



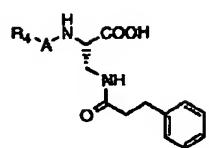
R₄A	R₄A	R₄A	R₄A	R₄A

【0213】

30 【表126】

293

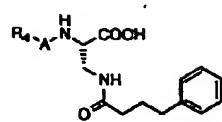
294



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0214】

* * 【表127】



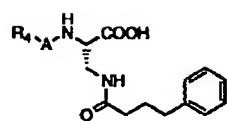
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0215】

* * 【表128】

297

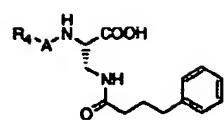
298



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0216】

* * 【表129】



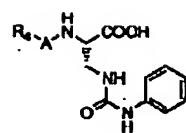
| R ₄ -A' |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0217】

30 【表130】

301

302



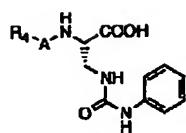
R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$				

【0218】

* * 【表131】

303

304



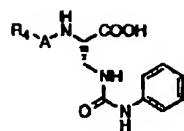
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0219】

* * 【表132】

305

306



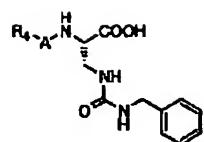
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0220】

* * 【表133】

307

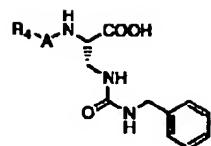
308



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-$				

【0221】

* * 【表134】



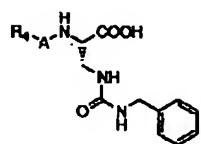
$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0222】

* * 【表135】

311

312



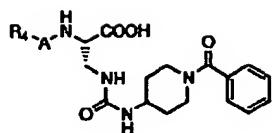
R_5A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A

【0223】

* * * 【表136】

313

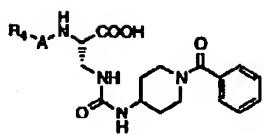
314



$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$	$\text{R}_4\text{-A}$

【0224】

* * 【表137】



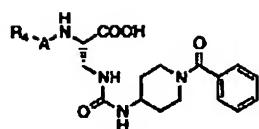
R_4A	R_4A	R_4A	R_4A	R_4A

【0225】

* * 【表138】

317

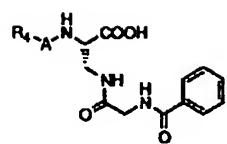
318



| R ₄ -A |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

【0226】

* * 【表139】



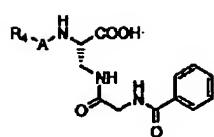
$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A'$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$	$R_4\text{-}A$

【0227】

* * 【表140】

321

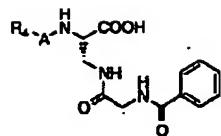
322



R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A	R_4-A

【0228】

30【表141】

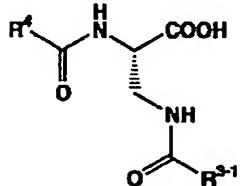


R ₄ -A	R ₃ -A	R ₄ -A	R ₃ -A	R ₄ -A

【0229】以下に式Iで表される化合物（以下、例えば「式Iで表される化合物」を単に「式I」のように表すことがある）の製造法を示すが、各化合物の製造法は、それらに限定されるものではない。また、各種製造法において、反応条件は以下に記載したものから適宜選択される。

【0230】式Iで表される化合物のうち、l=0、m=1、n=1、Aが-C(=O)-、Bが-NH-、R¹、R²がともに水素で表される式XIIIは、

【化37】



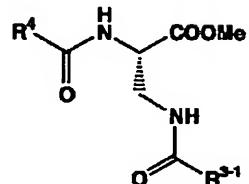
XIII

（式中、R⁴は、前記定義と同じであり、R³⁻¹は、R³で表される基のうち、隣接するカルボニル基に対して窒素原子で結合しているC^{y1}、-NR⁵R⁶又はNHC

* (O) R⁷を表す。）式XIV

【0231】

【化38】



XIV

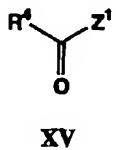
（式中、R³⁻¹、R⁴は、前記定義と同じ。）をメタノール、エタノールなどのアルコール性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化バリウム水溶液などの塩基で加水分解することによって製造できる。水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化バリウム水溶液などの塩基による加水分解は、特に限定されないが、通常、0°C～室温程度の温度下で1時間～48時間程度反応させることにより行うことができ、その添加量は、通常、式XIVに対

325

して1当量～4当量程度である。式XIVは、式XV

【0232】

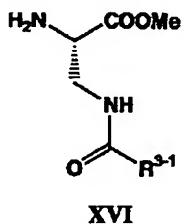
【化49】



(式中、R⁴は前記定義と同じで、Z¹はクロロ基、プロモ基又は水酸基を表す。)と、式XVIから製造できる。

【0233】

【化40】



(式中、R⁴⁻¹は、前記定義と同じ。)

【0234】式XVにおいて、Z¹がクロロ基又はプロモ基の場合、式XIVは式XVと式XVIをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン、あるいはビリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ビリジンなどの存在下で反応させることによって製造できる。式XVと式XVIの反応は特に限定されないが、通常、0℃～室温程度の温度下で1時間～24時間程度反応させることにより行うことができる。式XVと式XVIとの混合比率(モル比、以下、特に断りがない限り同じ)は特に限定されないが、通常、1:1～2:1程度であり、また3級アミンの添加量は特に限定されないが、式XVに対して通常、1当量～4当量程度である。

【0235】式XVにおいて、Z¹が水酸基の場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン存在下、通常、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジシクロベンチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(WSI)などの総合剤が用いられる。これら総合剤の添加量は特に限定されないが、通常、式XVに対して1当量～3当量程度である。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)等の添加剤を加えることが、反応の進行に有利なことがある。

(164) 326

【0236】式XIVは、式XVII

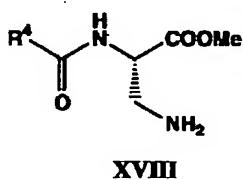
【化41】



(式中、R³⁻¹は、前記定義と同じ。)をジクロロメタンやクロロホルムなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下、通常、0.5当量～2当量のジホスゲン、トリホスゲン、1,1-カルボニルジイミダゾールで処理した後、式XVIII

10 【0237】

【化42】

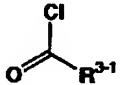


(式中、R⁴は前記定義と同じ。)と反応させることによても製造できる。式XVIIと式XVIIIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1～2:1程度であり、通常、0℃～室温程度の温度下で1時間～24時間程度反応させることにより行うことができる。3級アミンの添加量は特に限定されないが、通常、ジホスゲン、トリホスゲン、1,1-カルボニルジイミダゾールに対して1当量～4当量程度である。

【0238】また、式XIVは、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、0℃～室温程度の温度下で1時間～24時間程度、式XVIII

30 と式XIX

【化43】



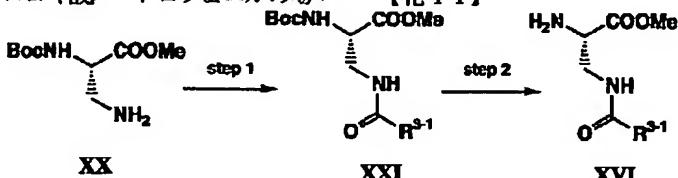
(式中、R³⁻¹は、前記定義と同じ。)を反応させることによっても達成できる。式XVIIIと式XIXとの混合比率は特に限定されないが、通常1:1～1:3程度である。

40 【0239】他の方法としてアセトニトリル、ジクロロメタン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、炭酸水素ナトリウムやトリベンジルアミンなどの塩基存在下、式XVII Iとクロロギ酸p-ニトロフェニルやクロロギ酸フェニルと反応させた後(第1段階)、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下、式XVIIと反応させる(第2段階)方法がある。本方法では、反応に用いる炭酸水素ナトリウムやトリベニジルアミンなどの塩基は、特に限定されないが、通常、クロロギ酸p-ニトロフェニルやクロロギ酸フェニル

50 常、クロロギ酸p-ニトロフェニルやクロロギ酸フェニル

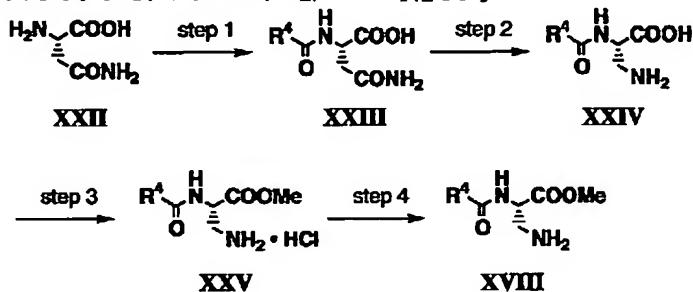
327

に対して1当量～4当量程度である。3級アミンの添加量は、特に限定されないが、通常、式XVIIに対して1当量～6当量程度である。第1段階の式XVIIIとクロロギ酸p-ニトロフェニルやクロロギ酸フェニルとの反応温度は、特に限定されないが、通常、0℃～室温程度であり、第2段階の反応温度は、クロロギ酸p-ニトロフェニルの場合*



(式中、R³⁻¹は、前記定義と同じ) 工程1は、式XVII、式XIXと式XVIIIの反応と同様に実施できる。

【0241】工程2は、窒素上のt-ブトキシカルボニル基(Bocと略す)を除去する工程である。通常、反応溶媒としてクロロホルムやジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒中、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸などを用いることによって達成できる。また、トリフルオロ酢酸



(式中、R⁴は前記定義と同じ)。

【0243】工程1は、式XVと式XXIIを用いて、式XVと式XVIの反応と同様に実施できる。また、式XVのR²がクロロ基又はプロモ基の場合、塩基として水酸化ナトリウム水溶液や水酸化カリウム水溶液などを用いることも可能である。

【0244】工程2は、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液などの塩基性溶媒中、式XXIIIと臭素を、特に限定されないが、通常、1時間～8時間程度反応させることにより実施できる。反応温度は、特に限定されないが、通常、室温～100℃程度であり、臭素の添加量は、式XXIIIに対して通常、過剰量を用いる。ま

た、J. Org. Chem., 62, 6918 (1997)、J. Org. Chem., 49, 4272 (1984) 記載の方法によっても実施できる。

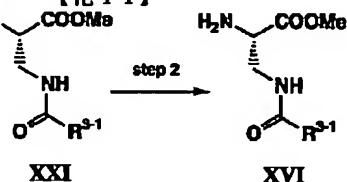
【0245】工程3はメタノールなどの溶媒中、0℃～室温程度の温度下で、塩化チオニルを用いることにより★

328

*合、通常、0℃～50℃程度であり、クロロギ酸フェニルの場合、室温～加熱還流温度程度である。

【0240】式XVIは、下記に示す工程によって製造することができる(なお、本明細書において、化学反応式中、「工程」は「step」と記載する)。

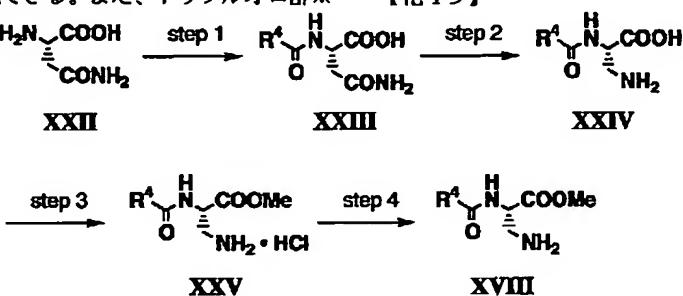
【化44】



※酸单独でも実施できる。反応温度は、特に限定されないが、通常、0℃～室温が選択される。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常1～24時間程度でよい。

【0242】式XVIIIは、市販のアスパラギンXXIIを原料として下記の工程により製造することができる。

【化45】



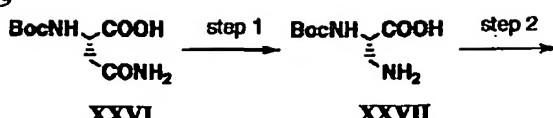
★実施できる。反応時間は、特に限定されないが、通常、1時間～8時間程度である。式XXIVと塩化チオニルとの混合比は、特に限定されないが、通常、1:1～1:10程度である。また、メタノールなどの溶媒中、0℃～室温程度の温度下で、特に限定されないが、通常、過剰量のジアゾメタンやトリメチルシリルジアゾメタンで処理することによっても実施できる。

【0246】工程4は、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、0℃～室温程度の温度下で、式XXVに対して過剰量の水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、トリエチルアミンなどの塩基を用いることにより実施できる。

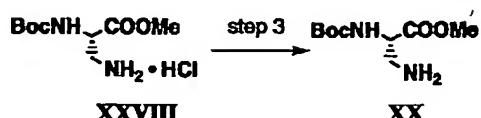
【0247】式XXIは、市販の式XXVIを用いて下記の工程で製造できる。

【化46】

329



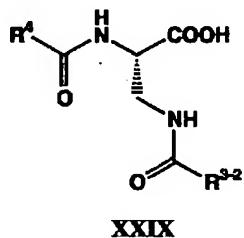
330



工程1は、式XVIII製造工程のstep2と同様に実施できる。工程2は、式XVIII製造工程のstep3と同様に実施できる。工程3は、式XVIII製造工程のstep4と同様に実施できる。

【0248】式Iで表される化合物のうち、l=0、m=1、n=1、Aが-C(0)-、Bが-NH-、R¹、R²がともに水素で表される式XXIXは、

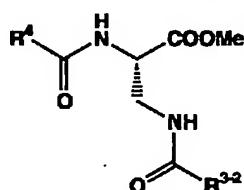
【化47】



(式中、R⁴は、前記定義と同じであり、R³⁻²は、R³で表される基のうち、C1～8アルキル基、カルボニル基に対して炭素原子で結合しているC^{y1}、C^{y2}-C1～8アルキル基、-(CH₂)_jNR⁵R⁶ (jは1～4の整数を表す)又は(CH₂)_kNHC(O)R⁷ (kは1～4の整数を表す)を表す。)

【0249】式XXX

【化48】

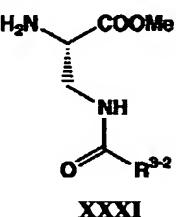


20

10 * (式中、R³⁻²は、前記定義と同じ。)を加水分解することによって製造できる。式XXXの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

【0250】式XXXは、式XVと、式XXXIから製造できる。

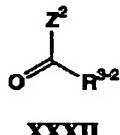
【化49】



(式中、R³⁻²は、前記定義と同じ。)式XVと式XXXIとの反応は、式XVと式XVIの反応と同様に実施できる。

【0251】式XXXは、式XXXII

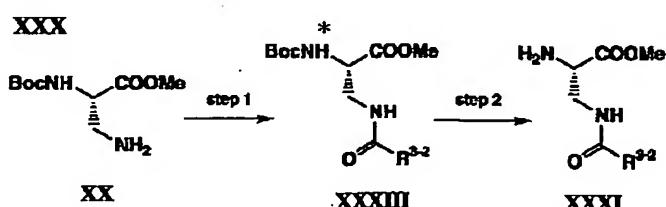
【化50】



30 (式中、R³⁻²は前記定義と同じであり、Z²はZ¹の定義と同じである。)と、式XVIIIからも製造できる。式XVIIIと式XXXIIとの反応は、式XVと式XVIの反応と同様に実施できる。

【0252】式XXXIIは、下記に示す工程によって製造することができる。

【化51】

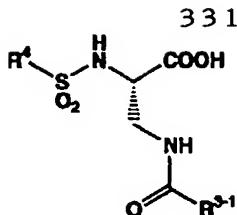


(式中、R³⁻²は前記定義と同じ)工程1は、式XXと式XXIIを用いて、式XVと式XVIの反応と同様に実施できる。工程2は、式XVI製造工程のstep2と同様に実施できる。

【0253】式Iで表される化合物のうち、l=0、m=1、n≥50

*=1、Aが-S(0)₂-、Bが-NH-、R¹、R²がともに水素で表される式XXXIVは、

【化52】

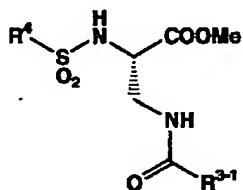


XXXIV

(式中、R³⁻¹、R⁴は、前記定義と同じ。)

【0254】式XXXV

【化53】

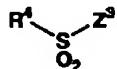


XXXV

(式中、R³⁻¹、R⁴は、前記定義と同じ。)を加水分解することによって製造できる。式XXXVの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

【0255】式XXXVIは、式XVIと式XXXVI

【化54】



XXXVI

(式中、R⁴は前記定義と同じで、Z³はクロロ基又はブロモ基を表す。)をテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下で反応させることによって製造できる。式XVIと式XXXVIの反応は特に限定されないが、通常、0°C~室温程度の温度下で1時間~24時間程度反応させることにより行うことができる。式XVIと式XXXVIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1~2:1程度であり、また3級アミンの添加量は特に限定されないが、式XXXVIに対して通常、1当量~4当量程度である。

【0256】式Iで表される化合物のうち、l=0、m=1、n=1、Aが-S(O)₂-、Bが-NH-、R¹、R²がともに水素で表される式XXXVIIは、

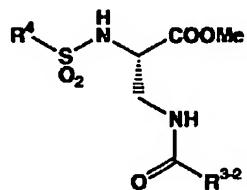
【化55】

40

(式中、R³⁻²、R⁴は、前記定義と同じ。)

10 【0257】式XXXVIII

【化56】



XXXVIII

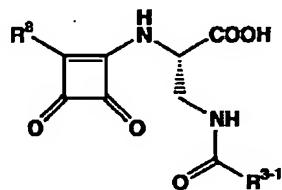
(式中、R³⁻²、R⁴は、前記定義と同じ。)を加水分解することによって製造できる。式XXXVIIIの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

【0258】式XXXVIIIは、式XXXIと式XXXVIから製造できる。式XXXIと式XXXVIの反応は、式XVIと式XXXVIの反応と同様に実施できる。

【0259】式Iで表される化合物のうち、l=0、m=1、n=1、Aが-C(=O)-、Bが結合、R¹、R²がともに水素で表される式XXXIXは、

【化57】

30



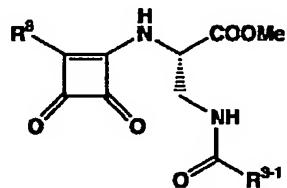
XXXIX

(式中、R³⁻¹及びR⁸は前記定義と同じ)

【0260】式XL

【化58】

40



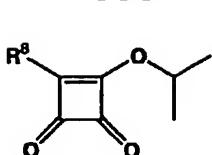
XL

(式中、R³⁻¹及びR⁸は前記定義と同じ)を加水分解することによって製造できる。式XLの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

50 【0261】式XLは、式XVIと、式XLI

333

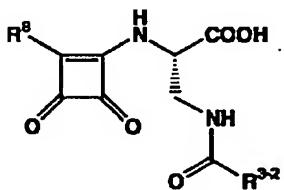
【化59】



(式中、R⁸は前記定義と同じ)を、エタノール、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下で反応させることによって製造できる。式XVIと式XLIの反応は特に限定されないが、通常、室温～加熱還流温度程度の温度下で、1時間～24時間程度反応させることにより行うことができる。3級アミンの添加量は特に限定されないが、通常、式XVIに対して、1当量～4当量程度である。式XVIと式XLIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1～1:10程度である。

【0262】式Iで表される化合物のうち、l=0、m=1、n=1、Aが-C(0)-、Bが結合、R¹、R²がともに水素で表される式XLIは、

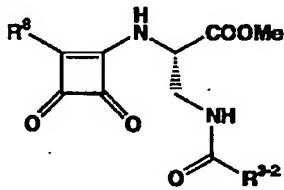
【化60】



(式中、R³⁻²及びR⁸は前記定義と同じ)

【0263】式XLI

【化61】



(式中、R³⁻²及びR⁸は前記定義と同じ)を加水分解することによって製造できる。式XLIの反応は、式XIVの反応と同様に実施できる。

【0264】式XLIは、式XXと式XLIから製造できる。式XXと式XLIの反応は、式XVIと式XLIの反応と同様に実施できる。

【0265】式Iで表される化合物は、固相合成によっても製造することができる。さらに、固相合成を用いたスプリット&プール法によっても製造することができる。スプリット&プール法では、IRORI社のマイク

10

20

30

40

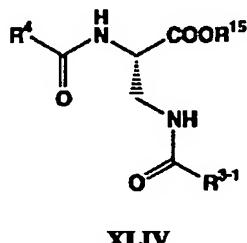
50

334

ロカンシステムやMimotopes社のランタンシステムなどを用いることができる。

【0266】式Iで表される化合物のうち、l=0、m=1、n=1、Aが-C(0)-、Bが-NH-、R¹、R²が水素原子で表される式XLIは、式XLIV

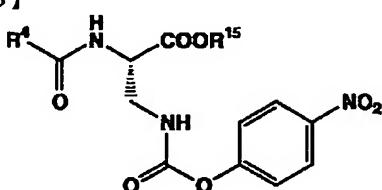
【化62】



(式中、R³⁻¹、R⁴は前記定義と同じであり、R¹⁵は、通常の固相合成で使用される樹脂、例えばワングレジンを表す)から切り出し反応を行うことによっても製造することができる。式XLIVからの切り出しあは、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、水、メタノールなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸などの酸を用いることで実施できる。好ましい酸性条件としては1%～20%トリフルオロ酢酸-塩化メチレン溶液である。反応温度は特に限定されないが、通常、0～100°Cであり、好ましくは10～30°Cである。また、反応時間は特に限定されないが、通常、0.1～24時間であり、好ましくは0.1～2時間である。

【0267】式XLIVは、式XVIIと式XLV

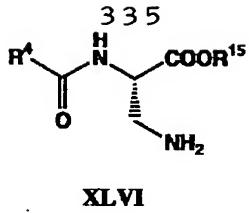
【化63】



(式中、R⁴、R¹⁵は、前記定義と同じ)をジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下で反応させることによって製造できる。式XVIIと式XLVとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1～50:1程度であり、好ましくは2:1～20:1である。3級アミンの添加量は、特に限定されないが、通常、式XXVIIに対して1当量～50当量程度であり、好ましくは、1当量～20当量である。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0°C～50°Cである。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常、0.1時間～2時間程度である。

【0268】式XLVは、式XLVIと、

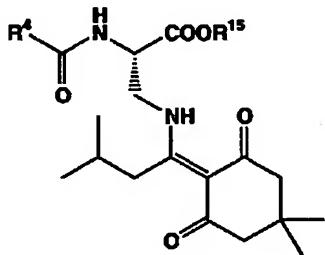
【化64】



(式中、R⁴、R¹⁵は、前記定義と同じ)クロロギ酸P-ニトロフェニルエステルを、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、又は塩化メチレン-テトラヒドロフラン混合溶媒などの溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンやN-メチルモルホリンなどの3級アミン存在下で反応させることによって製造できる。反応に用いるクロロギ酸P-ニトロフェニルエステルの当量は、特に限定されないが、通常、式XLVIに対して1当量～50当量程度であり、好ましくは、1当量～20当量である。3級アミンの添加量は、特に限定されないが、通常、クロロギ酸P-ニトロフェニルエステルに対して1当量～4当量程度である。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0℃～50℃である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常、0.1時間～2時間である。

【0269】式XLVIは、式XLVII

【化65】

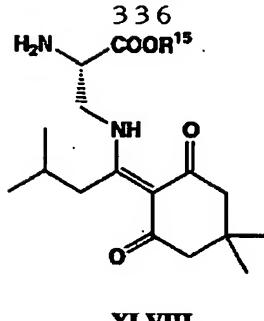


XLVII

(式中、R⁴、R¹⁵は、前記定義と同じ)をジメチルホルムアミドやジメチルアセトアミドなどの溶媒中、1～20%ヒドラジン水和物と反応させることによって製造できる。反応温度は特に限定されないが、通常、0℃～50℃である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常、0.1～2時間である。

【0270】式XLVIIは、式XVと式XLVIIIから製造できる。

【化66】



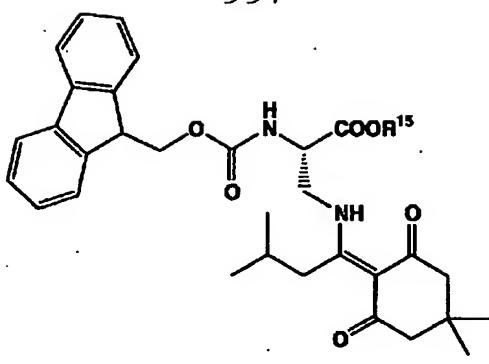
(式中、R¹⁵は前記定義と同じ)式XVにおいて、Z¹がクロロ基又はプロモ基の場合、式XLVIIは式XVと式XLVII-Iをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ビリジンなどのアミン存在下で反応させることによって製造できる。式XVと式XLVIIIの反応は特に限定されないが、通常、0℃～50℃程度の温度下で、1時間～48時間程度反応させることにより行うことができる。式XVと式XLVIIIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1：1～50：1程度であり、好ましくは1：1～20：1である。アミンの添加量は特に限定されないが、式XVに対して通常、1当量～4当量程度である。

【0271】式XVにおいて、Z¹が水酸基の場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン存在下、通常、ジシクロヘキシリカルボジミド(DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジシクロベンチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(WSC)などの縮合剤が用いられる。これら縮合剤の添加量は特に限定されないが、通常、式XVに対して1当量～3当量程度である。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等の添加剤を加えることが、反応の進行に有利なことがある。式XVと式XLVIIIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1：1～50：1程度であり、好ましくは1：1～20：1である。式XVと式XLVIIIとの反応は特に限定されないが、通常、0℃～50℃程度の温度下で、1時間～48時間程度反応させることにより行うことができる。

【0272】式XLVIIIは、ジメチルホルムアミドや塩化メチレンなどの溶媒中、式XLIX

【化67】

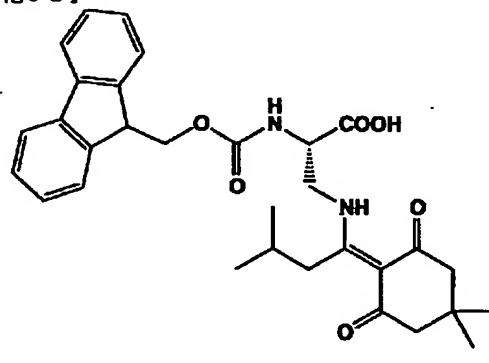
337



(式中、R¹⁵は、前記定義と同じ)を10%~30%のビペリジンと反応させることによって製造できる。反応温度は特に限定されないが、通常、0℃~50℃程度であり、反応時間は反応温度等により適宜選択されるが、通常、0.1時間~10時間程度である。

【0273】式XLIXは、ワングレジンなど通常の固相合成で使用される樹脂と、市販の式L

【化68】



を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中、総合剤を用いて反応させることによって製造することができる。総合剤としては、ジイソプロピルカルボジイミドとジメチルアミノビリジンの組み合わせ、ジエチルアゾジカルボン酸エステルとトリフェニルホスフィンの組み合わせなどが用いられる。固相合成で使用される樹脂として、ワングレジンが好ましく用いられる。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0℃~50℃である。反応時間は、反応温度等により適宜選択されるが、好ましくは1時間~48時間である。

【0274】前記各製法によって得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物などの各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は、通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

【0275】単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど、通常の化学操作を適応して行われる。

【0276】各種異性体は、異性体間の物理化学的な差

338

を利用して常法により単離できる。光学異性体は、一般的な光学分割法、例えば、分別結晶化又はクロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性体は、適当な光学活性化合物を原料として製造することもできる。

【0277】本発明化合物の薬学的に許容される塩は、特に限定されないが、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩及びマグネシウム塩）などの無機塩基塩、又はジシクロヘキシリルアミン塩、N-メチル-D-グクカミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩などの有機塩基塩、リシン、アルギニン塩付加塩などが挙げられる。

【0278】さらに、本発明は、本発明化合物及びその塩の各種水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0279】本発明化合物のインテグリンα4阻害作用は、例えば、以下の薬理試験により確認することができるが、これに限定されるものではない。

【0280】本発明化合物のインテグリンα4に対する阻害活性を調べる方法としては、ヒトの末梢血から調製した白血球や白血球系の細胞株、例えばRamos細胞やJurkat細胞等のインテグリンα4発現細胞と、イムノプレートに固定したリガンド、例えばフィブロネクチンやフィブロネクチンフラグメント、CS-1配列（Gly Pro Glu Ile Leu Asp Val Pro Ser Thr）を含むペプチド（以下、CS-1ペプチド）、MadCAM-1等の接着測定系を用いることができる。さらに別の方法として、インテグリンα4β1又はインテグリンα4β7の可溶性蛋白質とイムノプレートに固定したリガンドの結合測定系を用いることができる。本発明においては、インテグリンの可溶性蛋白質とCS-1ペプチドの結合測定系（W098/32771）において、化合物の阻害活性を評価することが好ましいが、これに限定されるものではない。化合物の阻害効果を見る際には、可溶性インテグリンと被検化合物をあらかじめ混合して用いるのがよい。

【0281】本発明の化合物は、インテグリンα4接着阻害作用を有し、白血球の炎症部位への集積を抑制するので、炎症性疾患治療薬、特に慢性の炎症性疾患の治療薬として利用できる。中でも、疾患が喘息、皮膚炎、鼻炎に例示されるアレルギー性疾患及び関節炎、多発性硬化症、クローグン病、潰瘍性大腸炎に例示される自己免疫疾患、肝炎、腎炎、臓器移植後の拒絶反応、I型糖尿病などに適用できる。より好ましくは、気管支喘息、アトピー性皮膚疾患、アレルギー性鼻炎などのアレルギー炎症性疾患、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、クローグン病、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患、肝炎、腎炎、臓器移植後の拒絶反応、I型糖尿病などである。この他に

339

も、術後再狭窄予防、動脈硬化などの治療薬として用いることができる。

【0282】本発明の化合物を上記疾患の治療薬として用いる場合、式Iで表される化合物及びその塩基付加塩は、そのまま粉末剤として、又は適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的又は非経口的（例えば経皮投与、静脈投与、直腸内投与、吸入投与、点鼻投与、点眼投与など）に投与することができる。

【0283】投与のための剤形としては、具体的には錠剤、散剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、坐剤などが挙げられる。かかる剤形は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる各種担体を含有するものである。例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、無痛化剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、潤滑剤などの添加物を用いることもできる。

【0284】賦形剤としては例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、澱粉、コーンスター、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、澱粉、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスタチナトリウム、L-ヒドロキシプロビルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオ酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、又はポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、D-ソルビトール、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液な

10

20

30

40

50

340

どが挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0285】式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩の有効投与量及び投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度によっても異なるが、通常成人1日当たり0.1~1000mgを、好ましくは1~300mgを1回又は数回に分けて投与することができる。

【0286】なお、上記各剤形は式Iで表される化合物もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、気管支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、血相板活性化因子（PAF）拮抗剤、セロトニン拮抗剤、アデノシン受容体拮抗剤、アドレナリン β 受容体刺激剤、免疫抑制剤、免疫調節剤などが挙げられる。

【0287】

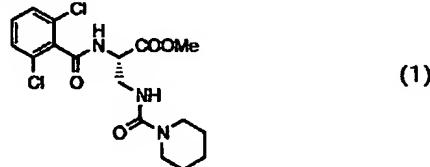
【実施例】以下に実施例を挙げてこの発明の効果を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

【0288】実施例1

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ビペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル(1)

【0289】

【化69】



【0290】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.5mgのジクロロメ

タン6ml溶液に、炭酸水素ナトリウム38mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル 69mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にビペリジン0.042mlとトリエチルアミン0.195mlのジクロロメタン3ml溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=60:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ビペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル83mgを得た(収率74%

341

%。

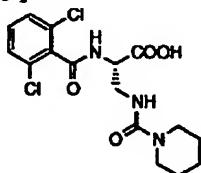
LR-MS (m/z): 401 (M+H)⁺¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.52-1.58 (6H, m), 3.27-3.31 (4H, m), 3.69-3.85 (5H, m), 4.79 (1H, m), 5.26 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.52 (1H, m).

【0291】実施例2

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ビペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸 (2)

【0292】

【化70】



(2)

【0293】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ビペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.0mgのメタノール3ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をヘキサン/エーテル/クロロホルムより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ビペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸76.5mgを得た(収率99%)。

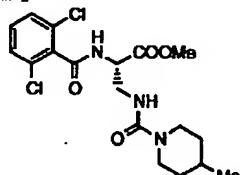
HR-MS (m/z): C₁₆H₁₉Cl₂N₃O₄としての計算値387.0753
測定値387.0775¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.54-1.57 (6H, m), 3.32-3.391 (4H, m), 3.50-3.83 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m).

【0294】実施例3

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-メチルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (3)

【0295】

【化71】



(3)

【0296】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.5mgのジクロロメタン6ml溶液に、炭酸水素ナトリウム38mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル69mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に4-メチルビペリジン0.050mlとトリエチルアミン0.195mlのジクロロメタン3ml溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加

50

342

え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=60:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル85.3mgを得た(収率73%)。

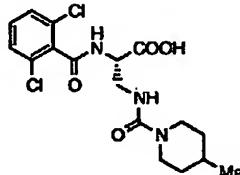
LR-MS (m/z): 414 (M+H)⁺¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.93 (3H, d, J=6.3), 1.03-1.15 (2H, m), 1.50-1.66 (3H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 3.68-3.87 (7H, m), 4.78 (1H, m), 5.25 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, m).

【0297】実施例4

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (4)

【0298】

【化72】



(4)

【0299】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル83.0mgのメタノール3ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をヘキサン/エーテル/クロロホルムより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸71.3mgを得た(収率89%)。

HR-MS (m/z): C₁₇H₂₁Cl₂N₃O₄としての計算値401.0909
測定値401.0895¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.96 (3H, d, J=6.8), 1.06-1.26 (2H, m), 1.560-1.69 (3H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.81-4.01 (3H, m), 4.48 (1H, m), 5.81 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, m).

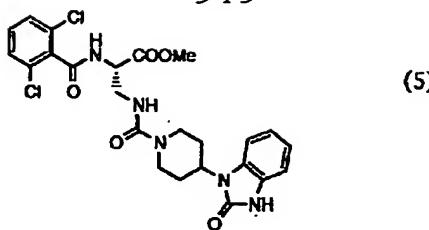
【0300】実施例5

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (5)

【0301】

【化73】

343



【0302】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル56.2mgのジクロロメタン2ml溶液に、炭酸水素ナトリウム24mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル52mgを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1-(4-ビペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン63mgとトリエチルアミン0.15mlのジクロロメタン3ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1-10:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチルを得た(収率79%)。

LR-MS (m/z) : 523 (M+H)⁺

IR (KBr) : 3404, 3067, 2949, 2855, 2371, 1694, 1534, 1484, 1431, 1372, 1250, 1200, 798, 752 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.80-1.84 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.68-3.94 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.09-4.19 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.01-7.40 (7H, m), 8.72 (1H, s).

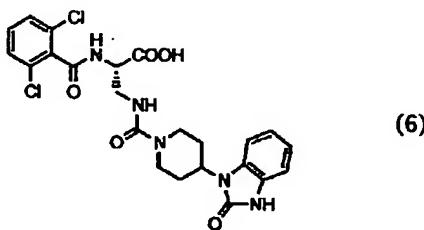
[α]_D²⁰ = -11.0° (c = 0.10, CH₃OH)

【0303】実施例6

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (6)

【0304】

【化74】



【0305】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル82.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わ

(173) 344

せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸61.6mgを得た(収率77%)。

HR-MS (m/z) : C₂₃H₂₂Cl₂N₃O₅としての計算値518.0998

測定値518.1047

IR (KBr) : 3379, 3069, 2972, 2934, 2862, 1692, 153

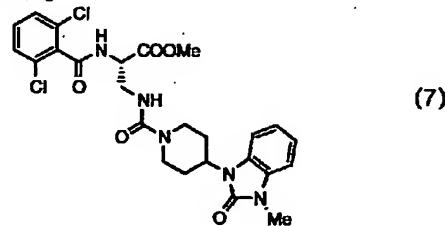
- 10 5, 1483, 1430, 1381, 1250, 1197, 1172, 1092, 1039, 1011, 968, 892, 801, 753 cm⁻¹
¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.75-1.79 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 2.91-3.01 (2H, m), 3.45-3.76 (3H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 4.46 (1H, m), 7.00-7.06 (3H, m), 7.27-7.45 (4H, m).
[α]_D²⁰ = -21.5° (c = 0.10, CH₃OH)

【0306】実施例7

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (7)

【0307】

【化75】



- 30 【0308】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル119mgのジクロロメタン5ml溶液に、炭酸水素ナトリウム55mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル99mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に3-メチル-1-(4-ビペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン142mgとトリエチルアミン0.290mlのジクロロメタン2.5ml溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル179mgを得た(収率80%)。

LR-MS (m/z) : 547 (M+H)⁺

IR (KBr) : 3396, 1750, 1687, 1543, 1497, 1435, 139

- 8, 1250, 754, 735cm⁻¹
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.83 (2H, d, J=12.3), 2.34 (2H, t, J=3.9, 12.0), 2.95 (2H, t, J=12.9), 3.41 (3H, s), 3.75 (1H,

345

m), 3.85 (3H, s), 3.84-3.95 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=13.8), 4.52 (1H, tt, J=4.2, 12.3), 4.88 (1H, m), 5.38 (1H, t, J=5.4), 6.97-7.19 (3H, m), 7.25-7.37 (4H, m).

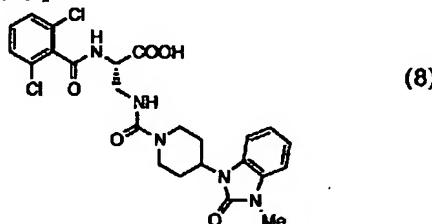
$[\alpha]_D^{20} = -33.2^\circ$ (c = 0.10, CH₃OH)

【0309】実施例8

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (8)

【0310】

【化76】



【0311】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル172mgのメタノール3ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸146mgを得た(収率87%)。

LR-MS (m/z) : 533 (M+H)⁺

IR (KBr) : 3384, 3067, 2935, 1665, 1540, 1495, 1433, 1397, 1249, 1196, 1053, 911, 753, 732 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.86 (2H, d, J=12.0), 2.34-2.46 (2H, m), 3.00 (2H, q, J=11.1), 3.41 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=11.1), 4.20 (2H, t, 13.8), 4.51 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=4.5), 6.03 (1H, brs), 6.99-7.18 (3H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=4.2).

$[\alpha]_D^{20} = -14.5^\circ$ (c = 0.10, CH₃OH)

【0312】実施例9

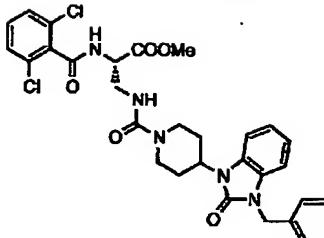
2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (9)

【0313】

【化77】

346

346



【0314】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル72.8mgのジクロロメタン3ml溶液に、炭酸水素ナトリウム34mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル60mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に3-ベンジル-1-(4-ビペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン92mgとトリエチルアミン0.174mlのジクロロメタン1.5ml溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル112mgを得た(収率72%)。

LR-MS (m/z) : 623 (M+H)⁺

IR (KBr) : 3380, 3265, 3064, 2952, 1748, 1688, 1532, 1491, 1433, 1402, 1251, 911, 731, 699 cm⁻¹

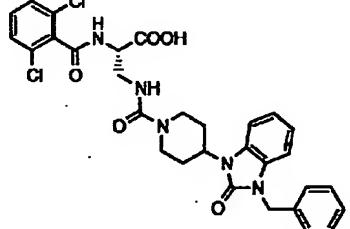
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.85 (2H, d, J=11.7), 2.35 (2H, t, q, J=4.2, 12.6), 2.94 (2H, t, J=9.6), 3.68-3.82 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=16.2), 4.56 (1H, tt, J=4.2, 12.6), 4.87 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.50 (1H, brs), 6.87-7.20 (4H, m), 7.23-7.38 (8H, m), 7.45 (1H, d, J=6.6). $[\alpha]_D^{20} = -9.8^\circ$ (c = 0.10, CH₃OH)

【0315】実施例10

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (10)

【0316】

【化78】



【0317】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイ

ミダゾリル)ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル98.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して、2-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸65.0mgを得た(収率68%)。

LR-MS (m/z) : 609 (M+H)⁺

IR (KBr) : 3387, 3065, 2933, 1687, 1544, 1492, 1433, 1405, 1253, 754, 734, 649 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.91 (d, J=12.6), 2.30-2.53 (2H, m), 3.02 (2H, q, J=13.2), 3.55 (1H, d, J=15.6), 3.95 (1H, d, J=12.6), 4.21 (2H, t, J=3.8), 4.50-4.59 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.01 (1H, brs), 6.91 (1H, dd, J=0.9, 6.0), 6.98-7.07 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=0.9, 6.9), 7.24-7.35 (8H, m), 7.68 (1H, d, J=4.2).

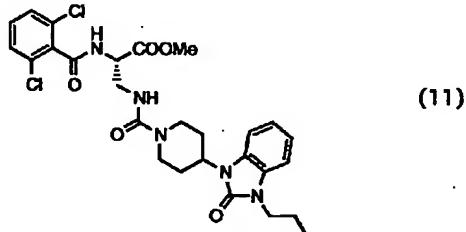
[α]_D²⁰ = -20.3° (c = 0.10, CH₃OH)

【0318】実施例11

2-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (11)

【0319】

【化79】



【0320】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル87.3mgのジクロロメタン4ml溶液に、炭酸水素ナトリウム40mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル91mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1-(4-ビペリジル)-3-プロピル-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン90mgとトリエチルアミン0.210mlのジクロロメタン2.5ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1)にて精製して、2-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル59mgを得た(収率59%)。

率34%)。

LR-MS (m/z) : 575 (M+H)⁺

IR (KBr) : 3378, 3266, 2961, 2933, 1748, 1686, 1533, 1491, 1432, 1403, 1252, 913, 754, 732 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.97 (3H, t, J=7.5), 1.73-1.84 (4H, m), 2.33 (2H, tq, J=4.5, 12.6), 2.94 (2H, dt, J=4.5, 11.7), 3.71-3.93 (5H, m), 4.13 (1H, dt, J=2.1, 16.2), 4.52 (1H, tt, J=4.2, 12.6), 4.87 (1H, m), 5.47 (1H, t, J=5.7), 6.99-7.11 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=1.2, 7.5), 7.24-7.36 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=6.9).

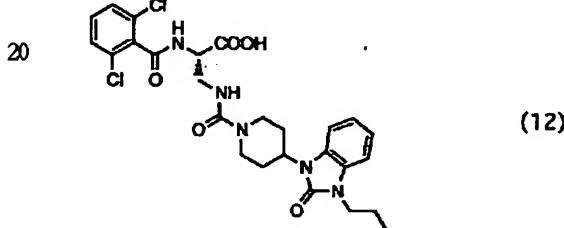
[α]_D²⁰ = -9.7° (c = 0.10, CH₃OH)

【0321】実施例12

2-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (12)

【0322】

【化80】



【0323】2-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸

30 メチル52.0mgのメタノール1ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して、2-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸32.0mgを得た(収率63%)。

LR-MS (m/z) : 561 (M+H)⁺

40 IR (KBr) : 3388, 1675, 1544, 1492, 1432, 1408, 1254, 1197, 1060, 755, 734 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.97 (3H, t, J=7.5), 1.78 (2H, q, J=7.5), 1.87 (2H, m, J=14.4), 2.30-2.51 (2H, m), 3.01 (2H, q, J=11.4), 3.57 (1H, d, J=14.4), 3.84 (2H, t, J=7.2), 3.95 (1H, d, J=12.6), 4.20 (2H, t, J=13.2), 4.51 (1H, tt, J=4.2, 12.9), 4.62 (1H, brs), 7.00-7.17 (3H, m), 7.27-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=3.9).

[α]_D²⁰ = -9.0° (c = 0.10, CH₃OH)

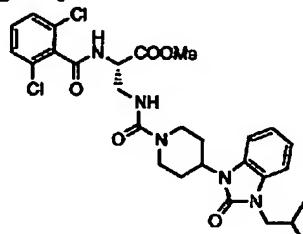
【0324】実施例13

349

(2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (13)

【0325】

【化81】



(13)

【0326】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル87.3mgのジクロロメタン4ml溶液に、炭酸水素ナトリウム40mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル91mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に3-(2-メチルプロピル)-1-(4-ビペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン98.4mgとトリエチルアミン0.210mlのジクロロメタン2ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1)にて精製して、(2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル67mgを得た(収率38%)。

LR-MS (m/z) : 589 (M+H)⁺IR (KBr) : 3388, 2959, 1749, 1687, 1532, 1490, 1432, 1404, 1253, 1056, 913, 756, 734 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.96 (6H, d, J=6.6), 1.83 (2H, d, J=11.7), 2.19 (1H, m), 2.33 (2H, t, q, J=4.2, 12.6), 2.94 (2H, dd, J=3.9, 11.1), 3.66 (2H, d, J=7.2), 3.77 (1H, m), 3.86-3.94 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=14.7), 4.53 (1H, tt, J=4.2, 12.3), 4.87 (1H, m), 5.42 (1H, brs), 6.97-7.10 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=1.2, 6.3), 7.24-7.39 (3H, m).

[α]_D²⁰ = -7.1° (c = 0.10, CH₃OH)

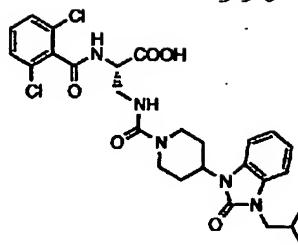
【0327】実施例14

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (14)

【0328】

【化82】

350



(14)

【0329】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル65.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定塩酸ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテル/ヘキサンより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸41.0mgを得た(収率65%)。

LR-MS (m/z) : 575 (M+H)⁺IR (KBr) : 3385, 3066, 2960, 2871, 1685, 1535, 1491, 1431, 1406, 1253, 1195, 1056, 909, 802, 756, 733 cm⁻¹

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.96 (6H, d, J=6.6), 1.87 (2H, d, J=11.4), 2.19 (1H, m), 2.31-2.49 (2H, m), 3.00 (2H, q, J=12.0), 3.57 (1H, d, J=15.6), 3.67 (2H, d, J=7.2), 3.95 (1H, d, J=12.6), 4.20 (2H, t, J=12.9), 4.51 (1H, t, J=12.0), 4.63 (1H, brs), 6.02 (1H, brs), 6.99-7.16 (4H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=3.6).

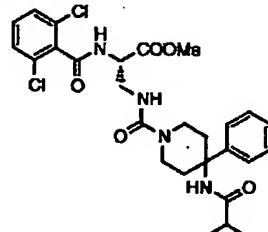
[α]_D²⁰ = -34.5° (c = 0.10, CH₃OH)

【0330】実施例15

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルアロバノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (15)

【0331】

【化83】



(15)

【0332】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル67.7mgのジクロロメタン2ml溶液に、炭酸水素ナトリウム29.4mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエ斯特ル56.3mgを加え、室温で2時

351

間攪拌した。反応混合物に2-メチル-N-(4-フェニル(4-ビペリジル))プロパンアミド68.9mgとトリエチルアミン0.150mlのジクロロメタン2ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1-10:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル90.3mgを得た(収率63%)。

LR-MS (m/z): 562 (M+H)⁺

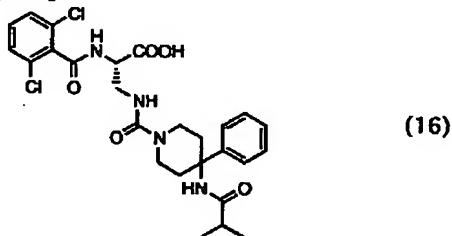
IR (KBr) : 3338, 3060, 2967, 2871, 1742, 1654, 1580, 1533, 1432, 1361, 1262, 1210, 1173, 1127, 1093, 1040, 1024, 985, 928, 802, 781, 760, 735 cm⁻¹
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.12 (3H, d, J=6.9), 1.13 (3H, d, J=6.9), 1.94-2.08 (2H, m), 2.31-2.50 (3H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.82 (1H, m), 5.39 (1H, t, J=5.7), 5.62 (1H, s), 7.18-7.40 (9H, m).
 $[\alpha]_D^{20} = -18.7^\circ$ (c = 0.10, CH₃OH)

【実施例16】

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (16)

【0333】

【化84】



【0334】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル87.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をエタノール/エーテルより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルビペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸63.4mgを得た(収率75%)。

HR-MS (m/z): C₂₆H₃₀Cl₂N₄O₅Naとしての計算値571.1491

測定値571.1550

IR (KBr) : 3416, 3318, 3073, 2969, 2930, 2870, 2589, 1729, 1649, 1601, 1530, 1430, 1361, 1257, 1208,

50

352

1121, 1093, 1040, 1024, 984, 901, 800, 776, 762, 734 cm⁻¹

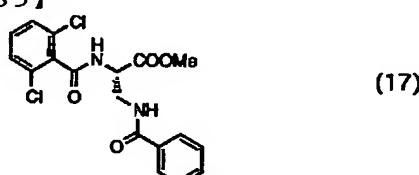
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.07 (3H, d, J=6.9), 1.08 (3H, d, J=6.9), 1.78-1.87 (2H, m), 2.44-2.57 (3H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.59-3.87 (3H, m), 4.66 (1H, m), 6.32 (1H, t, J=5.5), 7.15-7.29 (9H, m), 8.61 (1H, d, J=6.6).

 $[\alpha]_D^{20} = +24.8^\circ$ (c = 0.033, C₂H₅OH)

【0335】実施例17

10 2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル (17)

【化85】



20 【0337】氷冷下、3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジクロロメタン5ml溶液にトリエチルアミン0.348ml、ベンゾイルクロライド0.069mlを加え、室温で16.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル182.5mgを得た(収率97%)。

LR-MS (m/z): 395 (M+H)⁺

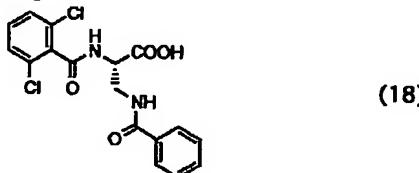
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.84 (3H, s), 3.94-4.08 (2H, m), 4.94 (1H, m), 7.07 (2H, brs), 7.24-7.39 (3H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.77 (2H, d, J=7.0).

【0338】実施例18

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸 (18)

40 【0339】

【化86】



【0340】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル79mgをメタノール3mlに溶かし、氷冷下、0.1規定水酸化

353

ナトリウム水溶液2.4ml加えて2時間攪拌した。反応溶液に0.1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/ジエチルエーテルから再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸56.3mgを得た(収率74%)。

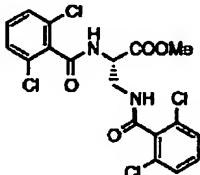
LR-MS (m/z): 381 (M+H)⁺¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.87 (2H, d, J=6.7), 4.99 (1H, t, J=6.7), 7.32-7.54 (6H, m), 7.80-7.85 (2H, m).

【0341】実施例19

2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (19)

【0342】

【化87】



(19)

【0343】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジクロロメタン5ml溶液にトリエチルアミン0.348ml、2,6-ジクロロベンゾイルクロライド0.086mlを加え、室温で16.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製して、2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル217.3mgを得た(収率98%)。

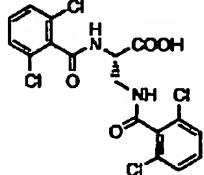
LR-MS (m/z): 462 (M+H)⁺¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.84 (3H, s), 4.02-4.17 (2H, m), 4.91 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.21-7.33 (6H, m).

【0344】実施例20

2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (20)

【0345】

【化88】



(20)

【0346】2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボ

(178)

354

ニルアミノ)プロパン酸メチル80mgをメタノール3mlに溶かし、氷冷下、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液2ml加えて2時間攪拌した。反応溶液に0.1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/ジエチルエーテルから再沈殿して、2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸50.8mgを得た(収率66%)。

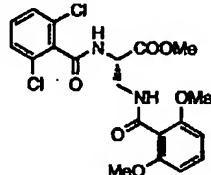
LR-MS (m/z): 448 (M+H)⁺10 ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm): 3.81-3.96 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.33-7.43 (6H, m).

【0347】実施例21

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (21)

【0348】

【化89】



(21)

【0349】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジクロロメタン5ml溶液にトリエチルアミン0.348ml、2,6-ジメトキシベンゾイルクロライド120.4mgを加え、室温で16.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、10%

%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル195.9mgを得た(収率90%)。

LR-MS (m/z): 458 (M+H)⁺¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.72 (6H, s), 3.83 (3H, s), 3.95-4.12 (2H, m), 4.97 (1H, m), 6.21 (1H, m), 6.52 (2H, d, J=8.5), 7.18 (1H, d, J=7.3), 7.21-7.33 (4H, m).

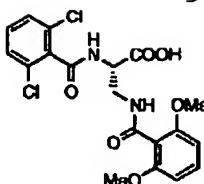
【0350】実施例22

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (22)

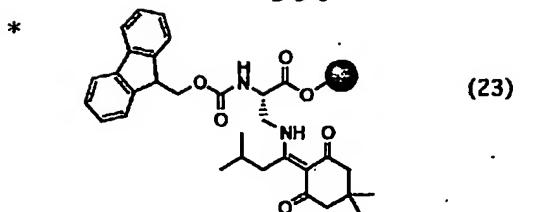
【0351】

【化90】

355



(22)



(23)

【0352】2-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.5mgをメタノール3mlに溶かし、氷冷下、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液4ml加えて2時間攪拌した。反応溶液に0.1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/ジエチルエーテルから再沈殿して、2-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸47.6mgを得た(収率60%)。

LR-MS (m/z): 441 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CD₃CD, δppm): 3.75 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.84 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 7.27-7.43 (4H, m).

【0353】実施例23

ワングレジン担持2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルアミノ]-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸(23)

【0354】【化91】

(●はワングレジンを表し、以下、特に断りのない限り、同じ)

10 【0355】50mlのフィルター付シリンジ型反応容器にワングレジン2g(ロード量:1.3mmol/g)を加えた。レジンにN- α -[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N- ε -1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチル-L-ジアミノプロパン酸(3.2g, 6mmol)、ジメチルアミノビリジン(73mg, 0.6mmol)ジメチルホルムアミド(20ml)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.0ml, 6.6mmol)を加えて、4日間振盪した。レジンを沪過し、ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン(それぞれ20ml、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥を行い、表題化合物(3.2g、最大ロード量0.81mmol/g)を得た。

【0356】実施例24

実施例23と同様にして、表142記載の化合物24を得た。

【0357】

【表142】

*

表142

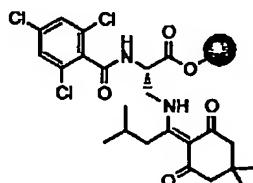
実施例	化合物番号	化合物	出発原料
24	24		実施例23: N- α -[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N- ε -1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチル-L-ジアミノブタン酸

【0358】実施例25

ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミノ)-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸(25)

【0359】【化92】

40※



(25)

※

【0360】マイクロカン(96個)にワングレジン担持2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルアミノ]-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸(20mgずつ、ca 16μmol)を入れた。500mlフラスコにマイ

357

クロカン(96個)、20%ビペリジン塩化メチレン溶液(100 ml)を加えた。混合物を室温で1時間振盪した。沪過後、レジンをジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン(それぞれ100 ml、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥した。マイクロカン(12個)に塩化メチレン(12 ml)、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド(560 μl, 3.6 mmol)、トリエチルアミン(830 μl, 5.4 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間浸透し、沪過した。レジンをジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン(それぞれ10 ml、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥。

表143

* 煙を行い、表題化合物を得た。同様にして2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリドの代わりに、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド、2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリドを用いて反応を行い、表143記載の化合物を得た。

【0361】

【表143】

化合物番号	化合物	出発原料
26		実施例25; 2,6-ジクロロベンゾイルクロリド
27		実施例25; 1-ナフトイルクロリド
28		実施例25; 3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド
29		実施例25; 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド
30		実施例25; 2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド
31		実施例25; 2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイルクロリド
32		実施例25; ベンゾイルクロリド

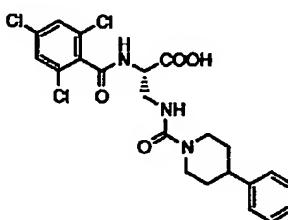
【0362】実施例26

2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミノ)-3-(2,4,8-トリアザ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸(33)

【0363】

【化93】

※



(33)

※

【0364】ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベ

ンゾイルアミノ)-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシ

359

クロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸が詰められたマイクロカン(1個)に2%ヒドラジン一水和物/ジメチルホルムアミド溶液(1ml)を加えた。混合物を室温で1時間振盪した。沪過後、レジンをジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン(それぞれ2ml、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥した。レジンにクロロホルミックアシッド4-ニトロフェニルエステル(60mg, 0.3mmol)とジイソプロピルエチルアミン(52μl, 0.3mmol)の塩化メチレン-テトラヒドロフラン(1:1混合溶媒、1ml)溶液を加え、室温で20分間浸透した。沪過後、塩化メチレン-テトラヒドロフラン(1:1混合溶媒、2ml、3回)で洗浄し、真空乾燥した。レジンに4-フェニルビペリジン(32mg, 0.2mmol)とトリエチルアミン(28μl, 0.2mmol)のジメチルホルムアミド(1ml)溶液を加えて、室温で20分間振盪した。沪過後、レジンをジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン(それぞれ2ml、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥した。レジンに10%トリフルオロ酢酸/塩化メチレン溶液(2ml)を加えて30分間振盪した。沪過後、レジンを塩化メチレン(1ml、2回)で洗浄し、沪液を集めて濃縮後、真空乾燥し、表題化合物を得た。

LC-MSデータ

カラム: Xterra ODS 5μm, 4.6×50 mm (Waters)

展開溶媒: 0.1%ギ酸水溶液: 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液=90:10 (0 min)→10:90 (3-5 min)

MS (m/z) (M+H)⁺ = 498

保持時間: 4.60 min

【0365】実施例27: ライブラリー構築

実施例25で使用する酸クロリドとして、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド、2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、アミン試薬として、1-(2-アミノエチル)ビロリジン、1-アミノ-2-プロパノール、1-フェニルビペラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルアミン、3-フェニルプロピルアミン、ジイソブチルアミン、イソアロピルアミン、モルホリン、n-ペンチルアミン、ピロリジン、4-フルオロフェネチルアミン、3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンの組み合わせ。

【0366】同様に、(A)～(E)の組み合わせでスプリット&プール法により、下記表に示した化合物を合成した。

【0367】(A) 酸クロリドとして、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド、3, 5-ビス(トリフルオロメチ

ル)ベンゾイルクロリド、2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド、2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、アミン試薬として、1-(2-アミノエチル)ビロリジン、1-アミノ-2-プロパノール、1-フェニルビペラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルアミン、3-フェニルプロピルアミン、ジイソブチルアミン、イソアロピルアミン、モルホリン、n-ペンチルアミン、ピロリジン、4-フルオロフェネチルアミン、3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンの組み合わせ。

【0368】(B) 酸クロリドとして、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド、2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド、シクロプロパンカルボニルクロリド、o-トルオイルクロリド、o-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、p-トルオイルクロリド、p-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、p-トルオイルクロリド、3, 5-ジニトロベンゾイルクロリド、4-ビフェニルカルボニルクロリド、シクロヘキサンカルボニルクロリド、アミン試薬として、ジベンジルアミン、N-ベンジルエタノールアミン、3-アミノベンジルアルコール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ビペリドンオキシム、N-メチルフェネチルアミン、シクロヘチルアミン、3, 5-ジメチルビペリジン、イソインドリン、フルフリルアミン、N-メチルトリアミン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3, 4-b]インドールの組み合わせ。

【0369】(C) 酸クロリドとして4-メトキシベンゾイルクロリド、2, 6-ジメトキシベンゾイルクロリド、3-シクロペンチルプロピオニルクロリド、4-クロロブチリクロリド、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド、アミン試薬として4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ビペリジン、1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン、4-ビフェニルカルボニルクロリド、1-フェニルビペラジン、モルホリン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロビリジン塩酸塩、4-ヒドロキシビペリジン塩酸塩、4-ベンゾイルビペリジン塩酸塩、4-シアノ-4-フェニルビペリジン塩酸塩、4-ビペリドン1水和物塩酸塩、3-ピコリルアミンの組み合わせ。

【0370】(D) 酸クロリドとしてo-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、p-トルオイルクロリド、p-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、ビバロイルクロリド、シクロプロパンカルボニルクロリド、o-トルオイルクロリド、4-ビフェニルカルボニルクロリド、シクロヘキサンカルボニルクロリド、アミン試薬としてジベンジルアミン、N-ベンジルエタノールアミン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、N-メチルフェネチ

361

ルアミン、シクロヘプチルアミン、イソインドリン、ピロリジン、n-ペンチルアミン、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、2, 5-ジメチルピロリジン、4-フェニルピペリジンの組み合わせ。

【0371】(E)酸クロリドとして2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、tert-ブチルアセチルクロリド、シクロペプタンカルボニルクロリド、シクロペプチルアセチルクロリド、フェニルアセチルクロリド、ヒドロシンナモイルクロリド、シンナモイルクロリド、ジフェニルアセチルクロリド、ベンジルオキシアセチルクロリド、3, 3-ジメチルアクリロイルクロリド、トランス-2-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルクロリド、1-アダマンタンカルボニルクロリド、(1S)-(-)-カンフェニックアシッドクロリド、4-クロロフェノキシアセチルクロリド、アミン試薬としてジベンジルアミン、N-ベンジルエタノールアミン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、N-メチルフェネチルアミン、シクロヘプチルアミン、イソインドリン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、2, 5-ジメチルピロリジン、4-ベンゾイルピペリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピベリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピベリジン塩酸塩、4-ベンゾイルピベリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピベリジン塩酸塩、4-シ

10

アノ-4-フェニルピベリジン塩酸塩、4-ビペリドン1水和物塩酸塩の組み合わせ。

【0372】また、実施例25で使用する原料として、ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミノ)-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]ブタン酸(24)、酸クロリドとして2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド、2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド、実施例26で使用するアミン試薬として4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ピベリジン、1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オノン、4-フェニルピベリジン、4-ベンジルピベリジン、1-フェニルピペラジン、モルホリン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピベリジン塩酸塩、4-ベンゾイルピベリジン塩酸塩、4-シアノ-4-フェニルピベリジン塩酸塩、4-ビペリドン1水和物塩酸塩、3-ビコリルアミンの組み合わせで、下記表に示した化合物を合成した。

【0373】以下、上記方法により合成した化合物を、
20 表144~206に記載する。

【0374】

【表144】

363

364

MOL ID	Structure	Retention time	MS(m/z)/M+H ⁺
371		3.69	312
372		3.73	312
373		3.49	318
375		4.19	373
376		4.21	371

MOL ID	Structure	Retention time	MS(m/z)/M+H ⁺
365		4.21	396
366		3.33	350
368		3.65	332
369		0.45	369
370		3.71	334

【0375】

* * 【表145】

365

366

MOL_ID	Structure	Retention time	MS(7072) [M+H] ⁺
418		4.81	448
419		4.85	424
420		4.71	424
421		4.45	450
422		4.23	408

MOL_ID	Structure	Retention time	MS(7072) [M+H] ⁺
413		5.03	503
414		4.27	422
415		4.03	434
416		4.65	444
417		3.47	481

【0376】

* * 【表146】

367

368

mol. #	Structure	retention time min(m/z)147+
476		4.45
477		3.25
478		4.49
479		4.69
480		4.57
		416

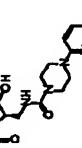
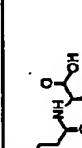
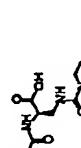
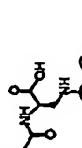
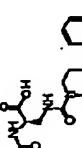
mol. #	Structure	retention time min(m/z)147+
420		4.53
424		4.59
476		4.68
478		5.00
474		4.13
476		4.54
		428
		3.80

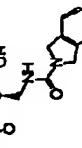
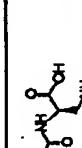
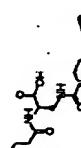
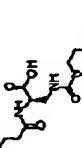
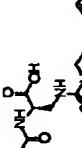
【0377】

* * 【表147】

369

370

MOL_ID	structure	retention time	Mass/charge ratio
549		4.14	417
650		3.54	342
651		4.47	414
652		3.42	366
653		4.26	444

MOL_ID	structure	retention time	Mass/charge ratio
481		4.33	422
484		4.95	476
545		3.86	472
647		4.51	416
546		4.69	450

【0378】

* * 【表148】

371

372

MOL_ID	Structure	Retention time [min] [M+H]+	
537		4.18	3814
538		3.17	286
630		3.61	302
631		0.71	383
601		4.55	374
602		4.55	

MOL_ID	Structure	Retention time [min] [M+H]+	
534		4.36	441
535		3.54	
536		2.97	353
537		3.59	387
538		3.69	424

【0379】

* * 【表149】

373

374

MOL_ID	Structure	retention time	m/z (relative int.)
608		4.3	359
609		3.27	288
610		3.9	360
622		3.43	812
624		3.93	328

MOL_ID	Structure	retention time	m/z (relative int.)
603		8.68	314
604		4.19	376
605		1.48	270
606		3.48	288
607		0.43	353

【0380】

* * 【表150】

375

376

MOL_ID	Structure	Retention time	$m/z(\text{molar ratio})$
651		4.09	342
652		3.88	348
653		4.25	388
654		3.75	328
655		4.05	418

MOL_ID	Structure	Retention time	$m/z(\text{molar ratio})$
625		1.48	396
626		4.73	400
627		3.82	340
628		4.28	402
650		4.07	394

【0381】

40【表151】

377

378

MOL_ID	Structure	Retention time	m/z(magnetic field)
662		3.99	362
663		3.97	340
664		3.76	346
665		4.17	386
666		3.67	326

MOL_ID	Structure	Retention time	m/z(magnetic field)
666		2.63	320
668		2.97	328
659		4.46	424
680		3.63	378
681		3.91	360

【0382】

* * 【表152】

379

380

MOL ID	Structure	Retention time min/minutu	Mass/モードムーク 392
672		3.79	
673		4.05	374
674		4.13	376
675		4.11	354
676		3.91	360

MOL ID	Structure	Retention time min/minutu	Mass/モードムーク 416
667		3.95	
668		1.69	326
669		4.05	413
670		2.76	326
671		4.58	

【0383】

* * 【表153】

381

382

mol_id	structure	retention time	m/z(m/e)[M+H]+
682		3.17	340
683		4.47	448
684		3.59	400
685		3.97	382
686		4.07	384

mol_id	structure	retention time	m/z(m/e)[M+H]+
677		4.27	400
678		3.85	340
679		4.07	430
680		3.03	342
681		4.17	427

【0384】

* * 【表154】

383

384

MOL_ID	Retention Time	Structure	MOL_ID	Retention Time	Structure
692	2.75	380	691	4.09	426
694	2.89		695	4.09	460
696	3.53		696	4.14	

MOL_ID	Retention Time	Structure	MOL_ID	Retention Time	Structure
687	4.03	382	688	3.51	388
689	4.19		690	3.75	388
691	4.01				

【0385】

40【表155】

385

386

MCL ID	Structure	Retention time	MR(m/e)/ Δ m/H _n
702		3.91	392
703		4.15	492
704		5.21	384
705		4.21	448
706		3.31	392

MCL ID	Structure	Retention time	MR(m/e)/ Δ m/H _n
697		4.11	396
698		4.17	598
699		4.17	378
700		3.97	392
701		4.31	422

【0386】

* * 【表156】

387

388

No. & ID	Structure	Retention time min (HPLC)	MS/MS (ESI)	
			418	419
712		4.19		
713		<5.7		
714		4.19		
715		4.33		
716		3.5		
			400	

No. & ID	Structure	Retention time min (HPLC)	MS/MS (ESI)	
			498	412
707		4.77		
708		4.06		
709		4.33		
710		4.43		
711		4.46		
			450	
			434	

【0387】

40【表157】

389

390

MOL_ID	分子構造	Retention time	吸収波長 [nm]
722		4.10	398
723		4.10	374
724		4.05	390
725		4.59	420
726		3.57	360

MOL_ID	分子構造	Retention time	吸収波長 [nm]
717		4.43	486
718		3.83	399
719		4.69	458
720		3.87	412
721		4.15	394

【0388】

* * 【表158】

391

392

MOL ID	Structure	Retention time	MS(m/z)(M+H) ⁺
732		4.21	478
733		5.81	498
734		4.55	460
735		4.57	438
736		4.53	444

MOL ID	Structure	Retention time	MS(m/z)(M+H) ⁺
727		4.15	450
728		5.53	362
729		4.21	447
730		3.43	360
731		4.95	322

【0389】

* * 【表159】

393

394

MOL_ID	Structure	Retention time MECNH ₂ /NH ₃ *
742		3.79 424
743		4.61 476
744		3.87 430
745		4.13 412
746		4.19 414

MOL_ID	Structure	Retention time MECNH ₂ /NH ₃ *
737		4.69 484
738		4.35 424
739		4.49 514
740		3.67 426
741		4.65 511

【0390】

* * 【表160】

395

396

	Structure	Retention time	M/z (ESI(+))
mol_ID			
752		3.25	380
753		4.23	465
754		3.37	378
755		4.35	410
758		3.51	364

	Structure	Retention time	M/z (ESI(+))
mol_ID			
747		4.21	392
748		3.99	398
749		4.35	438
760		3.95	378
761		4.17	468

【0391】

* * 【表161】

397

398

MOL_ID	Structure	Retention time	$\Delta E_{\text{max}}(\text{mV})$
782		3.57	312
783		3.87	402
784		1.33	314
785		5.58	399
787		4.71	472

MOL_ID	Structure	Retention time	$\Delta E_{\text{max}}(\text{mV})$
757		3.65	346
758		3.67	348
759		3.87	528
760		3.69	392
761		4.07	372

【0392】

* 40 * 【表162】

399

400

MOL_ID	Structure	Retention time min[アセトニトリル]	Retention time min[アセトニトリル+水]
773		4.49	4.34
774		4.04	3.74
775		4.28	4.04
776		3.41	3.76
777		4.31	4.01

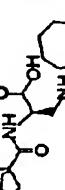
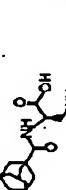
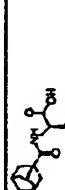
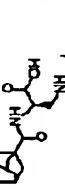
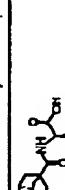
MOL_ID	Structure	Retention time min[アセトニトリル]	Retention time min[アセトニトリル+水]
769		3.97	4.00
789		4.29	4.08
770		4.29	4.10
771		4.29	3.98
772		4.11	3.94

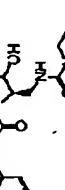
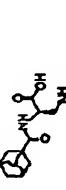
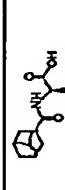
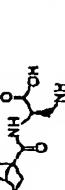
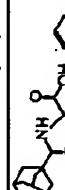
【0393】

40【表163】

401

402

MOL_ID	Structure	Retention time	MS(m/z)/mDa
783		4.47	406
784		4.51	412
785		4.59	452
786		4.51	492
787		4.47	482

MOL_ID	Structure	Retention time	MS(m/z)/mDa
778		3.53	374
779		5.07	400
780		4.15	444
781		4.47	428
782		4.53	428

【0394】

* * 【表164】

403

404

MOL_ID	Structure	Retention time Mass Spectrum	
783		3.79 440	
784		4.15 442	
785		4.11 420	
796		4.13 426	
797		3.97 466	

MOL_ID	Structure	Retention time Mass Spectrum	
786		3.55 394	
789		4.33 479	
790		3.99 392	
791		4.59 504	
792		3.65 453	

【0395】

* * 【表165】

(204)

特開2003-277340

405

406

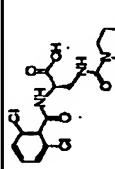
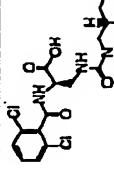
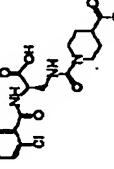
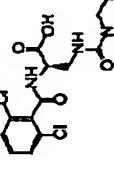
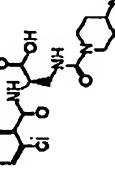
MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) ⁺
798		4.79	406
799		4.13	496
800		3.94	406
801		4.39	493
802		4.79	406

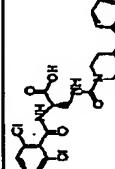
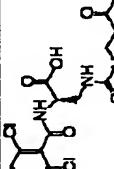
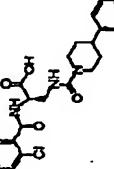
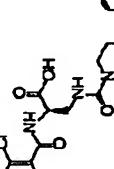
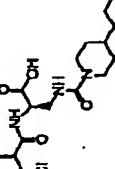
【0396】

* * 【表166】

407

408

mol_ID	Structure	Retention time	Molecular weight
109		0.95	457
109		4.42	442
110		3.62	446
111		5.74	388
112		0.84	403

mol_ID	Structure	Retention time	Molecular weight
101		3.63	550
104		3.94	492
105		4.32	464
106		4.5	478
107		3.32	492

【0397】

* * 【表167】

409

410

MOLECULAR STRUCTURE	Retention time [min (HPLC)]*	MS (ESI) m/z	STRUCTURE	Retention time [min (HPLC)]*	MS (ESI) m/z
120	2.97	439	121	4.58	424
			122	3.84	428
			123	3.96	370
124	2.09	365			

MOLECULAR STRUCTURE	Retention time [min (HPLC)]*	MS (ESI) m/z	STRUCTURE	Retention time [min (HPLC)]*	MS (ESI) m/z
113	3.82	502	116	3.88	414
			117	4.44	446
			118	4.82	460
119	3.54	414			

【0398】

* * 【表168】

411

412

Mol. ID	Structure	Retention time		MS(m/z)(M+) ⁺
		min	min	
133		5.01	442	
134		4.12	440	
135		4.32	398	
136		3.11	400	
137		4.26	588	

Mol. ID	Structure	Retention time		MS(m/z)(M+) ⁺
		min	min	
125		4.04	550	
126		4.70	484	
130		4.99	478	
131		3.8	452	
132		3.27	457	

【0399】

* * 【表169】

413

414

MOL ID	Structure	retention time	MS(n/z)(M+H) ⁺
146		4.4	514
147		4.6	456
148		3.41	471
149		3.54	466
153		4.16	432

MOL ID	Structure	retention time	MS(n/z)(M+H) ⁺
141		5.03	532
142		5.21	546
143		4.08	500
144		3.54	525
145		5.23	510

【0400】

* * 【表170】

415

416

MOL ID	Structure	Retention time [Min(peak height)]	
159		3.56	356
160		0.55	371
161		3.52	554
164		3.72	466
166		4.45	617

MOL ID	Structure	Retention time [Min(peak height)]	
154		4.86	446
155		3.07	400
158		0.55	425
157		4.28	410
155		3.44	414

【0401】

* * 【表171】

417

418

MOL ID	Structure	Retention time	
172		2.51	437
173		3.74	526
178		4.02	437
177		4.39	459
178		4.55	452

MOL ID	Structure	Retention time	
187		3.64	466
188		3.03	481
189		4.14	476
170		3.94	480
171		4.05	422

【0402】

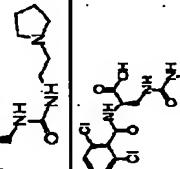
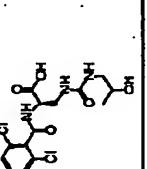
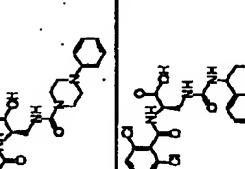
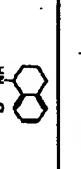
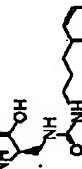
* * 【表172】

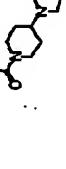
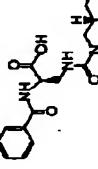
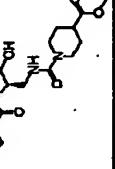
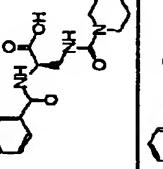
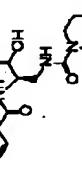
ECO_#	Structure	Retention time	MS[m/z] (p.p.m.)
184		0.8	407
185		3.6	453
189		4.22	537
190		4.42	410
191		3.23	364

ECO_#	Structure	Retention time	MS[m/z] (p.p.m.)
179		3.38	436
180		1.2	461
181		4.5	445
182		3.7	450
183		3.82	392

【0403】

40【表173】

NO.-ID	Structure	Retention time	MS(m/z)†	
			m/z	Relative Intensity (%)
197		1.02	417	100
198		2.41	378	100
199		3.98	465	100
200		4.18	450	100
201		4.16	438	100

NO.-ID	Structure	Retention time	MS(m/z)†	
			m/z	Relative Intensity (%)
192		0.9	388	100
193		4.34	374	100
194		3.64	378	100
195		3.64	320	100
196		0.61	335	100

【0404】

* * 【表174】

423

424

MOL_ID	Structure	Retention time m/z 350(2)(M+H) ⁺	m/z 450(2)(M+H) ⁺
207		4.08	442
208		4.3	484
209		0.78	348
210		2.18	310
211		3.84	307

MOL_ID	Structure	Retention time m/z 350(2)(M+H) ⁺	m/z 450(2)(M+H) ⁺
202		4.58	432
203		9.44	362
204		9.13	390
205		3.98	390
206		3.46	374

【0405】

* * 【表175】

425

426

MOL_ID	Structure	Retention Time min(min/Max)	MOL_ID	Structure	Retention Time min(min/Max)
217		3.94 322	300		3.36 374
218			219		3.88 220
					4.28 429
221					3.25 477

MOL_ID	Structure	Retention Time min(min/Max)	MOL_ID	Structure	Retention Time min(min/Max)
212		4.14 382	213		4.38 370
214		4.4 384			
215		3.89 294			
216		3.05 322			

【0406】

40【表176】

427

428

MOL ID	Structure	Retention time min[CH ₃ OH/H ₂ O]	MOL ID	Structure	Retention time min[CH ₃ OH/H ₂ O]
229		4.53	374		4.06
230			231		4.52
232			233		4.72
					4.94
					1.18
					1.21

MOL ID	Structure	Retention time min[CH ₃ OH/H ₂ O]	MOL ID	Structure	Retention time min[CH ₃ OH/H ₂ O]
223		4.48	440		
225		4.8	438		
226		5.11	432		
227			332		
228			330		
					3.82

【0407】

* * 【表177】

429

430

NO_ID	Structure	Retention time	$m/z(m/e)[M+H]^+$
239		3.59	388
240		3.23	394
241		4.12	394
242		3.58	374
243		4.14	446

NO_ID	Structure	Retention time	$m/z(m/e)[M+H]^+$
234		2.89	382
235		4.02	469
236		3.88	454
237		4.24	442
238		4.56	436

【0408】

* * 【表178】

431

432

MOL_ID	Structure	retention time	m/z (m/e)(ESI+)
249		4.3	420
250		4.64	414
251		3.76	344
252		3.52	372
253		4.16	372

MOL_ID	Structure	retention time	m/z (m/e)(ESI+)
244		4.38	498
245		2.95	599
246		3.34	360
247		4.12	447
248		4.36	452

【0409】

* * 【表179】

(218)

特開2003-277340

433

434

MOL_ID	Structure	Retention time	Mass spectrum
260		4.48	404
261		4.42	472
262		4.55	469
263		3.84	396
264		3.19	424

MOL_ID	Structure	Retention time	Mass spectrum
264		3.72	366
265		4.22	424
266		4.44	476
267		3.41	412
268		4.28	499

【0410】

* * 【表180】

MOL_ID	Structure	retention time	MS/m/z(M+H) ⁺
270		3.94	446
271		4.76	533
272		4.88	518
273		4.85	506
274		5.31	500

MOL_ID	Structure	retention time	MS/m/z(M+H) ⁺
266		4.28	424
268		3.84	408
267		4.32	476
268		4.64	528
269		8.54	486

【0411】

* * 【表181】

437

438

MOL_ID	Structure	Retention time	Retention time
280		4.33	5.62
281		0.65	3.65
282		1.24	3.48
283		3.75	4.38
284		4.08	4.18

MOL_ID	Structure	Retention time	Retention time
276		4.38	4.30
278		4.14	4.53
277		4.78	4.58
276		4.38	4.42
278		4.74	5.10

【0412】

40【表182】

439

440

Mol ID	Structure	Retention time	Mass Spectrum	
			m/z 319	m/z 342
280		3.19		410
281		3.64		462
282		4.2		493
283		4.58		500
284		3.78		454

Mol ID	Structure	Retention time	Mass Spectrum	
			m/z 406	m/z 449
285		4.04		406
286		4.34		400
287		3.17		330
288		2.27		358
289		3.68		358

【0413】

* * 【表183】

441

442

No.-D	Structure	Retention time		Mass spectrum	
		431	432	389	388
305		4.5		3.7	
306					3.88
307				3.88	
308					3.88
309					4.05

No.-D	Structure	Retention time		Mass spectrum	
		439	439	438	416
298		4.08			
299			4.16		
300			4.12		
301				4.2	4.16
					4.22
					3.84

【0414】

* * 【表184】

443

444

MOL ID	Structure	Retention time min (methodA)	MOL ID	Structure	Retention time min (methodA)
317		4.84	320		4.16
318		5.88	322		4.24
			323		4.22
					4.20

MOL ID	Structure	Retention time min (methodB)	MOL ID	Structure	Retention time min (methodB)
310		4.06	311		4.1
		370			348
			312		4.12
			313		3.98
			316		4.04
					4.07

【0415】

40【表185】

445

446

MOI_ID	Structure	retention time	$M/Z(m/z)[M+H]^+$
332		4.24	418
333		5.11	455
334		4.3	420
335		4.32	398
336		4.58	398

MOI_ID	Structure	retention time	$M/Z(m/z)[M+H]^+$
324		4.28	420
325		4.02	428
326		4.72	482
330			436
331		3.69	408

【0416】

* * 【表186】

(225)

特開2003-277340

447

448

MOL_ID	Structure	Reaction time	MS(m/z)(MH ⁺)
347		4.43	450
348		4.51	450
349		4.23	450
353		4.47	450
354		3.63	422

MOL_ID	Structure	Reaction time	MS(m/z)(MH ⁺)
337		4.1	404
341		4.91	534
342		4.08	483
344		4.98	470
346		4.46	472

【0417】

* * 【表187】

449

450

Mol_ID	Structure	Retention time min(254nm/447nm)			
361		3.79	580		
377		4.57	446		
378		3.75	400		
379		3.43	372		
380		4.05	382		

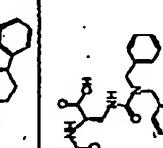
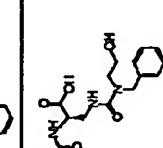
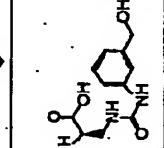
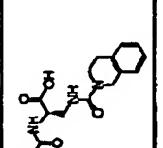
Mol_ID	Structure	Retention time min(254nm/447nm)			
366		3.95	404		
377		0.86	441		
378		4.01	408		
379		3.69	384		
380		4.05	384		

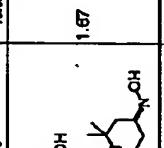
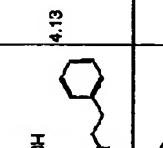
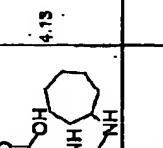
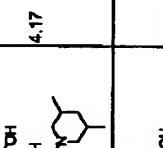
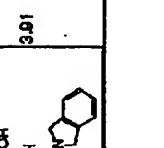
【0418】

* * 【表188】

451

452

NCL ID	Structure	Retention time	M/z(m/z)(M+H) ⁺
388		4.15	421
389		4.57	446
390		3.87	400
391		3.59	372
392		4.17	392

NCL ID	Structure	Retention time	M/z(m/z)(M+H) ⁺
381		1.67	418
382		4.13	394
383		4.15	382
384		4.17	362
385		3.91	388

【0419】

* * 【表189】

453

454

MOL_ID	Structure	retention time	m/z[base peak]
398		4.03	346
399		4.17	423
400		4.23	421
401		4.71	522
402		3.98	476

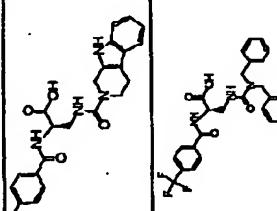
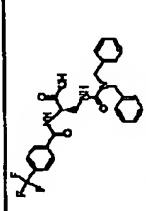
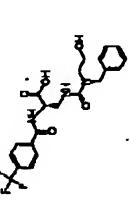
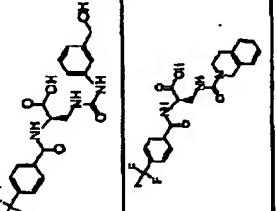
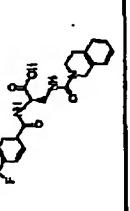
MOL_ID	Structure	retention time	m/z[base peak]
393		2.79	419
394		4.23	384
395		4.25	382
396		4.29	382
397		4.03	386

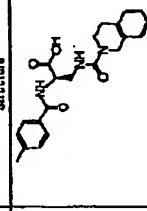
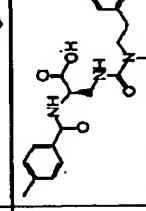
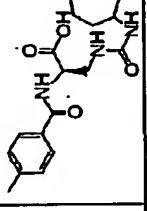
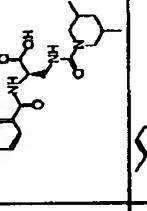
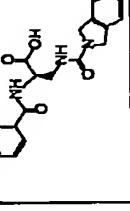
【0420】

* * 【表190】

455

456

MOL_ID	Structure	Retention time	MS(DPDPAH)+
412		4.83	497
425		4.88	438
426		3.81	392
427		3.49	384
428		4.08	374

MOL_ID	Structure	Retention time	MS(DPDPAH)+
404		4.31	453
406		4.37	400
407		4.43	438
408		4.47	439
409		4.17	444

【0421】

* * 【表191】

457

458

MOL_ID	Structure	Retention time	MR(m/z)†
436		4.71	413
437		4.85	500
438		3.89	454
439		3.57	489
440		4.15	436

MOL_ID	Structure	Retention time	MR(m/z)†
429		2.11	411
430		4.15	376
431		4.15	364
432		4.21	334
433		3.95	330

【0422】

* * 【表192】

459

460

MOL_ID	Structure	Retention time	m/z(m/z)[M+H] ⁺
448		4.23	475
449		4.67	448
450		3.67	400
461		3.59	372
462		4.17	392

MOL_ID	Structure	Retention time	m/z(m/z)[M+H] ⁺
441		2.31	473
442		4.23	498
443		4.23	416
444		4.27	416
445		4.01	422

【0423】

40【表193】

(232)

461

特開2003-277340

462

MOL_ID	Structure	retention time	m/z [M+H] ⁺
458		3.79	346
461		4.51	412
462		3.83	398
453		3.29	398
464		3.83	348

MOL_ID	Structure	retention time	m/z [M+H] ⁺
453		2.73	419
464		4.83	384
465		4.25	392
450		4.29	392
467		4.03	365

【0424】

* * 【表194】

463

464

MOL_ID	Structure	Retention time	m/z(m/e)/Mass
470		3.47	312
472		4.05	287
485		3.71	634
487		4.35	478
488		4.51	482

MOL_ID	Structure	Retention time	m/z(m/e)/Mass
465		0.79	385
468		4.01	350
467		4.01	328
458		4.03	328
489		3.77	334

【0425】

40【表195】

465

466

MOLECULE ID	Structure	retention time		MS(m/z)[M+H] ⁺	
		4.2	503	3.17	418
494					
495					
496				0.89	426
497				3.66	558
498				4.59	512

MOLECULE ID	Structure	retention time		MS(m/z)[M+H] ⁺	
		3.81	479	3.23	404
489					
490					
491					
492				3.03	418
493				4.11	505

【0426】

* * 【表196】

467

468

MOL_ID	Structure	Retention time m/z[Cl ⁻ (C ₁₀ H ₁₁ NH) ₂] ⁺	m/z[Cl ⁻ (C ₁₀ H ₁₁ NH) ₂] ⁺
505		4.39	540
508		4.45	537
507		3.65	450
508		3.01	459
509		3.61	502

MOL_ID	Structure	Retention time m/z[Cl ⁻ (C ₁₀ H ₁₁ NH) ₂] ⁺	m/z[Cl ⁻ (C ₁₀ H ₁₁ NH) ₂] ⁺
500		4.78	528
501		4.21	513
502		3.65	438
503		4.59	510
504		3.47	452

【0427】

* * 【表197】

469

470

MOL_ID	Structure	Retention time Waters/MeOH/H ₂ O-	Mass/Chro-MR-
516		1.97	388
517		4.05	474
518		4.14	471
519		2.35	394
520		0.69	389

MOL_ID	Structure	Retention time Waters/MeOH/H ₂ O-	Mass/Chro-MR-
511		4.21	448
512		4.41	480
513		3.78	447
514		2.4	572
515		4.25	444

【0428】

* * 【表198】

Mol. ID	Chemical Structure	Retention time -MS(DA)(H ₃ P)	Retention time -MS(DA)(H ₃ P)*
527		4.3	424
528		3.11	366
529		4.14	454
530		4.18	451
531		3.29	394

Mol. ID	Chemical Structure	Retention time -MS(DA)(H ₃ P)	Retention time -MS(DA)(H ₃ P)*
521		3.71	482
523		4.23	428
524		4.44	440
525		3.91	427
526		3.31	352

【0429】

* * 【表199】

473

474

MOLE ID	Structure	Retention time min (FAB-MS+)		MOLE ID	Retention time min (FAB-MS+)		MOLE ID	Retention time min (FAB-MS+)		MOLE ID		
		332	2.88		454	4.08		398	2.13			
538				639			540			541		
											542	

MOLE ID	Structure	Retention time min (FAB-MS+)		MOLE ID	Retention time min (FAB-MS+)		MOLE ID	Retention time min (FAB-MS+)		MOLE ID		
		570	0.79		512	3.52		455	4.1			
532				533			535			536		
											537	

【0430】

40【表200】

475

476

MOL-ID	Structure	Retention time [min(アセトニトリル)]	MOL-ID	Structure	Retention time [min(アセトニトリル)]
573		4.97	574		3.8
					4.78
			575		4.88
			576		3.82
			577		4.46

MOL-ID	Structure	Retention time [min(アセトニトリル)]	MOL-ID	Structure	Retention time [min(アセトニトリル)]
543		2.77	544		0.65
					4.08
			569		4.02
			571		4.64
			572		4.85

【0431】

* 40 * 【表201】

477

478

MOL_ID	Structure	Retention time ms(分)(msec)	Mass(m/z)(amu)
583		1.75	457
584		4.71	458
585		3.88	459
586		4.35	460
587		3.6	461

MOL_ID	Structure	Retention time ms(分)(msec)	Mass(m/z)(amu)
578		4.61	505
579		3.78	518
580		3.24	427
581		3.55	374
582		4.08	350

【0432】

40【表202】

479

480

MOL_ID	STRUCTURE	retention time	m/z(MPa)(M+1) ⁺
593		3.91	374
594		4.35	390
595		3.29	457
596		4.95	462
597		4.25	402

MOL_ID	STRUCTURE	retention time	m/z(MPa)(M+1) ⁺
598		4.07	336
599		2.65	403
600		4.03	408
601		3.68	349
602		4.55	410

【0433】

* * 【表203】

481

482

MOL_ID	Structure	Retention time [min]@240nm(λ) ^a	MOL_ID	Structure	Retention time [min]@240nm(λ) ^a
615		3.82	616		4.10
617		4.1	618		4.48
619		3.41			4.55
		3.48			3.88
		3.82			4.10
		4.28			4.41
		4.41			4.55

MOL_ID	Structure	Retention time [min]@240nm(λ) ^a	MOL_ID	Structure	Retention time [min]@240nm(λ) ^a
598		4.61	610		3.41
611		3.41	612		3.84
613		1.2	614		4.65
		4.64			4.03
		3.80			4.08
		3.86			

【0434】

40【表204】

483

484

MOLE_ID	Structure	Retention time [min]		Mass spectrum						
		4.07	4.92	2.81	4.04	4.15	4.99	3.05	4.02	3.94
631										
632										
633										
634										
635										

MOLE_ID	Structure	Retention time [min]		Mass spectrum						
		5.11	4.70	4.4	4.10	4.72	4.72	4.27	4.92	3.57
620										
621										
622										
623										
630										

【0435】

40【表205】

485

486

No. ID	Structure	Retention time min[min(100%)]	Mass[m/z][rel.int.]	
			444	364
641		4.45		
642		4.03		
643		4.26	474	
644		3.37		
645		4.29		471

No. ID	Structure	Retention time min[min(100%)]	Mass[m/z][rel.int.]	
			334	424
636		3.77		
637		4.03		
638		2.7	338	
639		4.07		421
640		2.57		334

【0436】

40【表206】

MOL_ID	Structure	retention time	MS(m/z)(M+H) ⁺
646		3.47	384

【0437】実施例28

CS-1ペプチドと可溶性インテグリンの結合に対する化合物の阻害効果

報告 (J. Bio. Chem., 262, 6886 (1987)) に従って、CS-1配列を含むペプチド (Gys Leu His Gly Pro Glu Glu Ile Leu Asp Val Ser Thr) とラビットIgG(Sigma) のコンジュゲートを作製した。これをリン酸緩衝液(以下PBS(-)と略す)で希釈し、96穴イムノプレート(NUN C)に100μl/ウェルずつ入れ、4°C、16時間静置して固定化した。

【0438】次に、ウェル内をPBS(-)にて2回洗浄後、80°C、10分間加熱処理した1%BSAを含むPBS溶液を300μl/ウェルずつ入れ、4°C、3時間静置し、その後ウェル内の溶液を吸引除去した。

【0439】各化合物と可溶性インテグリンα4β1(100μl)を室温で20分間あらかじめ反応させた後、ウェル内でCS-1ペプチドと30°Cで3時間反応させた。その後、非結合可溶性インテグリンα4β1を吸引除去し、0.1%BSA含有TBS緩衝液(150mMNaCl、25mMTris-HCl、1mM MnCl₂、pH7.4)で2回洗浄除去した。結合した可溶性インテグリンα4β1にアビジン標識ワサビペルオキシダーゼ(Sigma)標識抗体を加えて反応させた。基質と*

*してオルトフェニレンジアミンを加えて発色させ、490nmで吸光度を測定した。この吸光度から被検化合物による結合阻害活性を求めた。可溶性インテグリンα4β7についても同様に評価した。表207には、代表的な化合物の阻害活性を示した。

【0440】

【表207】

表207

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ -nM)
12	42
16	310
18	310

【0441】

【発明の効果】本発明により、ある種のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリンα4阻害剤が提供された。また、接着分子インテグリンα4を介する細胞接着を阻害する新規物質が提供された。本発明のアミノ酸誘導体は、接着分子インテグリンα4を介する細胞接着を阻害する効果に優れているので、各種炎症性疾患の予防及び治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

A 61 K 31/40
31/4025
31/4035
31/4045
31/4439
31/445
31/4453
31/45
31/451
31/4525
31/454
31/472

F I

A 61 K 31/40
31/4025
31/4035
31/4045
31/4439
31/445
31/4453
31/45
31/451
31/4525
31/454
31/472

テマコード(参考)

4C069
4C086
4C204
4C206
4H006

	31/4725		31/4725
	31/495		31/495
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	1/04
	11/02		11/02
	11/06		11/06
	13/12		13/12
	19/02		19/02
	25/28		25/28
	29/00		29/00
	37/06		37/06
	37/08		37/08
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 C	275/18	C 0 7 C	275/18
	275/24		275/24
	275/26		275/26
	275/42		275/42
C 0 7 D	207/06	C 0 7 D	207/06
	209/16		209/16
	209/44		209/44
	211/16		211/16
	211/22		211/22
	211/32		211/32
	211/46		211/46
	211/58		211/58
	211/60		211/60
	211/64		211/64
	211/70		211/70
	211/72		211/72
	211/74		211/74
	217/06		217/06
	295/20		295/20
	307/00		307/00
	307/52		307/52
	401/04		401/04
	405/12		405/12
	471/04		471/04
	1 0 3		1 0 3 H
		A	
		Z	

(72)発明者 伊藤 崇由

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所医薬研究所内

(72)発明者 大野 宏

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所医薬研究所内

(72)発明者 戒能 美枝

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所医薬研究所内

(72)発明者 目黒 裕之

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所医薬研究所内

F ターム(参考) 4C034 AC01
4C037 AA01 HA27
4C054 AA02 AA05 CC09 DD01 EE01
FF04 FF05 FF08 FF13 FF24
FF28 FF31 FF32
4C063 AA01 BB02 BB09 CC26 CC73
DD10 DD15 EE01
4C065 AA05 AA18 BB04 CC01 DD02
EE02 HH01 HH09 JJ01 KK01
LL01 PP01
4C069 AA02 BA01 BD06
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC16
BC17 BC21 BC28 BC30 BC39
BC50 CB05 GA02 GA07 GA12
MA01 MA04 MA10 NA14 ZA15
ZA34 ZA59 ZA66 ZA81 ZA96
ZB08 ZB11 ZB13 ZC42
4C204 BB01 CB03 CB04 DB01 DB13
DB14 EB01 EB02 FB01 FB26
GB01
4C206 AA01 AA02 AA03 GA08 GA26
KA01 MA01 MA04 NA14 ZA15
ZA34 ZA59 ZA66 ZA81 ZA96
ZB08 ZB11 ZB13 ZC42
4H006 AA01 AA03 AB22 BJ20 BJ50
BM10 BM30 BM71 BM72 BR80
BS10 BU34 BV72